

FELIPE PIGOZZI CABRAL

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE
INGESTÃO DE RATICIDAS ANTICOAGULANTES
REGISTRADOS NO CENTRO DE INFORMAÇÕES
TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA (2005-2009)**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2010**

FELIPE PIGOZZI CABRAL

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE
INGESTÃO DE RATICIDAS ANTICOAGULANTES
REGISTRADOS NO CENTRO DE INFORMAÇÕES
TOXICOLÓGICAS DE SANTA CATARINA (2005-2009)**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Carlos Eduardo Andrade Pinheiro

Professor Orientador: Dra. Marlene Zannin

Médica co-orientadora: Dra. Vivian Franco

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2010

*À querida avó Márcia Luiza Pacheco Pigozzi
(in memoriam)*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Mário José Cabral e Maria da Graça Pigozzi, pessoas que muito amo e que possibilitaram o alcance de muitos dos meus sonhos, pois me ensinaram a superar as incertezas da vida. Eles são a razão pela qual me esforço diariamente a fim de ser motivo de orgulho.

Aos meus irmãos, Rafael Pigozzi Cabral e Eduardo Pigozzi Cabral, pela amizade e parceria ao longo de toda minha vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Marlene Zannin, Coordenadora do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC), pelos ensinamentos que me orientaram na busca do conhecimento.

À minha co-orientadora, Dra. Vivian Franco, médica hematologista do CIT/SC, pelas contribuições valiosas para o bom desenvolvimento desse estudo.

À Luiza Haendchen Bento, companheira de todas as ocasiões, dentro e fora da universidade, que me ajudou em todo o caminho para o desenvolvimento desse trabalho, com suas palavras de apoio e opiniões, além de toda paciência.

Aos meus amigos, pela ajuda dispensada na elaboração deste projeto, em especial a minha dupla de internato, Gilberto José Rodrigues, minha eterna gratidão pelos grandes momentos divididos nas enfermarias, emergências, ambulatórios, na biblioteca, trocando conhecimentos e experiências.

A toda a equipe do CIT/SC, plantonistas e funcionários, pessoas com as quais tive e ainda tenho contato e que me proporcionam importante aprendizado durante meu estágio no serviço.

RESUMO

Introdução: os raticidas anticoagulantes são encontrados com facilidade em mercados e residências, sendo responsáveis por grande número de exposições/intoxicações. É necessário, portanto, o conhecimento adequado para o manejo desses casos.

Objetivos: descrever o perfil clínico-epidemiológico das ingestões de raticidas anticoagulantes registrados no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina de 2005 a 2009.

Métodos: estudo descritivo, retrospectivo e transversal.

Resultados: foram avaliados 986 casos de ingestão de raticidas anticoagulantes. Desses, 511 (51,8%) foram acidentais e 470 (47,7%) tentativas de suicídio. As crianças foram as principais vítimas acidentais. O composto mais registrado foi o brodifacoum, com 24,6%. Foi observado diminuição na utilização de medidas de descontaminação através dos anos, principalmente para os casos acidentais. Do total de casos, 903 (91,6%) permaneceram assintomáticos. Dos sintomáticos, 78 (94%) apresentaram sintomas gerais e/ou gastrintestinais e cinco pacientes (6%) desenvolveram sintomas hemorrágicos. Todos os sangramentos foram em tentativa de suicídio. O antídoto foi administrado em 15% dos casos, sendo 1/3 deles em desacordo com a literatura. Não foram registrados sequelas ou óbitos.

Conclusões: os sintomas hemorrágicos foram raros e só ocorreram em tentativa de suicídio. Nos casos acidentais, procedimentos invasivos como descontaminação gástrica e coleta de TAP/RNI têm se mostrado desnecessários e a observação clínica é segura para o manejo dos casos. Para as ingestões intencionais, realização de TAP/RNI é a principal medida para estratificação de risco de sangramento.

ABSTRACT

Introduction: long-acting anticoagulant rodenticides are commonly found in markets and homes, and are responsible for a large number of poisonings. Proper knowledge is required to handle these cases.

Objectives: to describe clinical and epidemiological profile of long-acting anticoagulant rodenticides victims who were attended by the Toxicology Information Center of Santa Catarina from 2005 to 2009.

Methods: descriptive, retrospective, and cross section study.

Results: 986 cases of long-acting anticoagulant rodenticide ingestion were evaluated: 511 (51.8%) were accidental and 470 (47.7%) were suicide attempts. Children were the main accidental victims. Brodifacoum was the most common registered compound found in 24.6% of the cases. A decrease in the use of decontamination measures was observed over the years, especially in accidental cases. Of the total cases, 903 (91.6%) remained asymptomatic. Symptomatic individuals, 78 (94%) had general symptoms and/or gastrointestinal and five patients (6%) developed hemorrhagic symptoms. All hemorrhages were due to suicide attempt. The antidote was administered in 15% of the cases; one-third was done without written recommendations by literature. There were no long term consequences or deaths.

Conclusions: hemorrhagic symptoms were rare and occurred only in suicide attempt. In accidental cases, invasive procedures such as gastric decontamination and PT/INR measurements have been shown to be unnecessary and clinical observation shows to be a safe approach. For intentional ingestions, PT/INR measurements are important to reduce risk of bleeding.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de atendimentos por raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC de 2005 a 2009.....	11
Figura 2 – Distribuição do número de casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo faixa etária e circunstância da ocorrência.....	13
Figura 3 – Distribuição do número de casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo gênero e circunstância de ocorrência.....	13
Figura 4 – Distribuição do número de casos de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo o tempo decorrido da ingestão do raticida para o atendimento médico e a circunstância de ocorrência.....	14
Figura 5 – Realização de lavagem gástrica nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência....	16
Figura 6 – Realização de lavagem gástrica, através dos anos, nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	16
Figura 7 – Realização de carvão ativado nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência....	17
Figura 8 – Número de doses de carvão ativado realizadas para os casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	17
Figura 9 – Administração de pelo menos uma dose de carvão ativado, através dos anos, para os casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a	

2009.....	18
-----------	----

Figura 10 – Descrição das medidas de descontaminação dos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	19
--	----

Figura 11 – Descrição da presença de sintomas nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	20
---	----

Figura 12 – Descrição do número de exames coletados para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	22
---	----

Figura 13 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de admissão para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	24
---	----

Figura 14 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de 12 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	25
---	----

Figura 15 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de 24 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	26
---	----

Figura 16 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de 48 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	27
---	----

Figura 17 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de 72 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....	28
---	----

Figura 18 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP feitos com mais de 72 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....29

Figura 19 – Distribuição dos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes com e sem administração do antídoto (vitamina K) registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, no total e segundo a circunstância de ocorrência.....30

Figura 20 – Descrição da ocorrência de internação nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....31

Figura 21 – Descrição do percentual de pacientes para o número de dias de internação nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.....31

Figura 22 – Descrição percentual da quantidade de internações, através dos anos, para os pacientes que ingeriram raticidas anticoagulantes atendidos pelo CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância.....32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância da ocorrência.....	12
Tabela 2 – Distribuição dos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a composição do produto.....	15
Tabela 3 – Descrição dos sintomas gerais e gastrintestinais mais frequentes nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009.....	20
Tabela 4 – Descrição dos sintomas hemorrágicos e da quantidade ingerida relatada por cada paciente nos casos de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009.....	21
Tabela 5 – Exames TAP/RNI mais coletados nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, a partir chegada ao hospital, segundo a circunstância de ocorrência.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPCC	American Association of Poison Control Centers
AP	Atividade de Protrombina
CA	Carvão Ativado
CIT/SC	Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
EV	Endovenoso (a)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HU/UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina
IM	Intramuscular
LG	Lavagem Gástrica
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNI	Relação Normatizada Internacional
TAP	Tempo e Atividade de Protrombina
TGI	Trato gastrointestinal
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
VO	Via Oral

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xi
SUMÁRIO.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	2
3 OBJETIVOS.....	8
3.1 Geral.....	8
3.2 Específicos.....	8
4 MÉTODOS.....	9
4.1 Delineamento da pesquisa.....	9
4.2 Local do estudo.....	9
4.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	9
4.4 Protocolo de investigação.....	9
4.5 Análise dos dados.....	10
4.6 Aspectos éticos.....	10
5. RESULTADOS.....	11

6. DISCUSSÃO.....	33
7. CONCLUSÕES.....	40
 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 41
NORMAS ADOTADAS.....	43
ANEXOS.....	44

1 INTRODUÇÃO

As intoxicações constituem importante causa de morbidade, mortalidade e gastos com saúde em todo o mundo. O risco aumenta na medida em que as substâncias se tornam mais facilmente disponíveis à população, seja pelo mau armazenamento, propiciando seu acesso às crianças, que se expõem acidentalmente, seja como meio para indivíduos tentarem suicídio.

Os raticidas com propriedades anticoagulantes são os mais frequentemente utilizados em nosso meio e estão relacionados a exposições/intoxicações em todas as faixas etárias. Através dos anos, pode-se observar que os eventos são, em sua maioria, benignos. Tem-se utilizado medidas pouco invasivas para a abordagem dessas intoxicações com resultados satisfatórios. O protocolo vigente no CIT/SC, revisado em 24 de outubro de 2008, é bastante conservador em relação ao manejo das ingestões em crianças, orientando-se observação clínica, fora do ambiente hospitalar. O mais importante nesses casos é educar os pais com relação ao armazenamento adequado dos produtos domissanitários, medicamentos, agrotóxicos e outros. Nos eventos ocorridos em adultos, geralmente associados à tentativa de suicídio, orientam-se a realização de medidas de descontaminação conforme o caso e coleta de TAP/RNI (Tempo e Atividade de Protrombina e Relação Normatizada Internacional) na admissão do paciente, em 12, 24, 48 e 72 horas após a ingestão, orientando tratamento com antídoto (vitamina K) se sintomas hemorrágicos ou alterações desses exames. A tendência é ser menos invasivo também nos eventos que ocorrem em adultos, com utilização mais restrita das medidas de descontaminação ¹. A fim de tentar esclarecer os principais aspectos desse tipo de evento, o presente estudo pretende analisar os atendimentos realizados pelo CIT/SC nas ingestões dos raticidas anticoagulantes, para que se possa organizar novo protocolo de abordagem, baseado na experiência do Centro e das principais informações disponíveis na literatura, atualizando o banco de dados utilizado pelo CIT/SC.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Em 1933, Karl Link, químico da *Wisconsin Alumni Research Foundation*, deu início a pesquisas visando identificar o princípio ativo de uma planta que levava o gado da região a sofrer fenômenos hemorrágicos importantes. O componente descoberto, a cumarina, de cheiro peculiar e gosto amargo, foi modificado em uma substância anticoagulante inodora e patenteado em 1948 como um raticida, recebendo o nome de varfarina, em homenagem à empresa criadora. Os ratos desenvolveram resistência ao composto e, por isso, derivados mais potentes foram desenvolvidos nos anos 70 para promover maior absorção e efeito anticoagulante. Surgiram, então, os superwarfarins (termo em inglês), raticidas amplamente utilizados nos dias atuais e responsáveis por grande número de exposições/intoxicações². São bastante populares, sendo encontrados com facilidade em mercados e residências^{3 4}.

Os superwarfarins são raticidas anticoagulantes de segunda geração. Representam 80% dos raticidas usados em fazendas na Inglaterra e quase a totalidade dos raticidas utilizados em ambiente doméstico⁵. Apresentam meia-vida prolongada, cujos valores variam de acordo com a literatura; acredita-se que seja de pelo menos 16-69 dias, contra 17-37 horas da varfarina^{6 7}. São altamente lipossolúveis, têm grande afinidade pelo hepatócito e apresentam potência 100 vezes maior que a da varfarina^{6 8 9}. Os efeitos anticoagulantes podem persistir por dias, até meses, devido a sua longa meia-vida e natureza lipofílica, podendo ser liberado gradualmente, mesmo quando não se detecta mais o raticida no sangue⁶. A meia-vida exata dos superwarfarins é desconhecida, assim como a farmacocinética da droga¹⁰.

A varfarina e os superwarfarins interferem no metabolismo da vitamina K, levando ao acúmulo da forma inativa da vitamina no organismo e diminuindo a forma ativa, o que impede a ativação de fatores de coagulação produzidos no fígado (fatores II, VII, IX, X, proteínas C e S). Normalmente, os fatores de coagulação dependentes da vitamina K são produzidos no fígado sob uma forma inativa. A sua ativação ocorre por uma reação de gama-carboxilação, que é dependente da forma ativa da vitamina K. Após a carboxilação dos fatores de coagulação com consequente ativação dos mesmos, a vitamina K ativa é convertida em um composto inativo. Existe uma enzima, a vitamina K epóxido redutase, que permite a reativação da vitamina K, para que ela

possa exercer sua atividade novamente. É exatamente essa enzima que é inibida pelos anticoagulantes orais (varfarina e superwarfarins). Assim, os níveis de vitamina K ativa são reduzidos, enquanto que a sua forma inativa se acumula. Como consequência, os fatores de coagulação dependentes de vitamina K e outros peptídeos não podem ser ativados para exercerem suas funções, gerando alteração na cascata da coagulação ^{7 11}.

As descrições dos primeiros casos de intoxicação com esses compostos foram feitas há mais de 20 anos, todavia o entendimento do problema entre os médicos e equipes de saúde permanece baixo ¹². Os raticidas anticoagulantes de longa ação – superwarfarins - são divididos em dois grupos: os derivados cumarínicos (Brodifacoum, Bromadiolone, Difenacoum) e os indanediones (Chlorphacinone) ⁷. Noventa e cinco por cento de todos os raticidas utilizados nos Estados Unidos são constituídos por superwarfarins ⁴. O brodifacoum é o raticida anticoagulante mais utilizado nos Estados Unidos e Grã-Bretanha e associado ao maior número de exposições e geralmente é encontrado na concentração de 0,005% ⁹.

Esses produtos podem ser encontrados com uma variedade de nomes comerciais. Eles geralmente vêm com uma substância amarga na composição, para evitar a ingestão de grandes quantidades por parte de crianças.

A maior parte das intoxicações por esses raticidas (acima de 85%) ocorre em crianças abaixo de seis anos ⁷, de forma acidental, quando seus grânulos são deixados em lugares de fácil acesso ⁵. De acordo com o AAPCC (*American Association of Poison Control Centers*), em 2004, exposições aos superwarfarins totalizaram 16.054 notificações, com 14.229 ocorrendo em pacientes com menos de seis anos de idade e 15.339 de forma acidental ¹¹. Em adultos, a principal circunstância é a ingestão intencional, como nas tentativas de suicídio. Podem ocorrer distúrbios psiquiátricos, como a Síndrome de Munchausen, caracterizada por ingestão deliberada com negação. Também há relatos de tentativa de homicídio, menos comuns. O ditador russo Joseph Stalin, por exemplo, foi envenenado com varfarina ². Recentemente, relatos da literatura têm mostrado o uso dos raticidas cumarínicos associados a drogas de abuso, para potencializar o efeito desta. Recentemente, relatos da literatura têm mostrado o uso dos raticidas cumarínicos para potencializar o efeito de drogas de abuso. A hipótese para isso seria de que a combinação de drogas de abuso com raticidas anticoagulantes e/ou inseticidas organofosforados levaria a saturação das enzimas envolvidas na

metabolização e inativação de drogas no fígado, permitindo que a droga de abuso permaneça por mais tempo em sua forma ativa, potencializando seus efeitos neurológicos^{3 6 7}. Acidentes industriais em fábricas de raticidas já foram descritos⁷.

A via de exposição mais comum é a oral^{8 13}. Os derivados cumarínicos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e sofrem circulação entero-hepática¹⁴. As residências são os locais mais comuns de exposição (98%) e a grande maioria dos casos é de natureza aguda (99%)¹³.

Conforme relatos de caso publicados, sabe-se que um dos sintomas mais prevalentes da intoxicação é a hematúria⁶, todavia, pode haver sangramento em qualquer órgão ou sistema: sangramento vaginal, epistaxe, sangramentos gastrintestinais (hematêmese/melena/enterorragia), aborto, hemoptise, dor abdominal, hemorragia intracraniana, gengivorragia, petéquias/equimoses, hemartrose, hematomas, sangramento excessivo em pequenos cortes. Hemorragia cervical, com formação de hematoma e comprometimento de via aérea é outra complicação citada que, embora rara, ameaça a vida do indivíduo¹⁵. A coagulopatia e/ou sangramentos não se manifestam antes de 24 a 48 horas; surgem após esse período ou dentro de até uma a quatro semanas^{7 16}. Muitos dos pacientes só procuram auxílio médico quando sintomáticos, após algum tempo de ingestão¹⁵.

Os dados existentes em muitos países mostram que a maior parte dos incidentes não é letal⁷. Dos 79.025 casos de exposição ou intoxicação notificados em um período de oito anos nos Estados Unidos, foram reportadas oito mortes e 67 pacientes (0.08%) tiveram seqüelas¹⁷. Apesar do pequeno número de complicações, esses pacientes devem receber atenção especial, devido ao risco potencial de prolongada morbidade. A abordagem desses pacientes sofre muitas variações na literatura. Todavia, um exame físico minucioso deve ser realizado para se avaliar possíveis focos de hemorragia. Deve ser solicitado hemograma para avaliar possíveis perdas sanguíneas, além de TAP/RNI. Os exames de coagulação devem ser repetidos em 24 e 48 horas. Dependendo da situação social do paciente, as análises subsequentes poderão ser feitas após alta e retorno ao hospital para as demais coletas. Se os valores desses exames forem normais, o paciente não necessitará de acompanhamento adicional^{3 9 15 16 18}. Pacientes sintomáticos ou com alterações laboratoriais (RNI acima de 2,0) devem ser tratados. Se o paciente estiver com sangramento importante, pode ser necessário transfusão de

hemocomponentes. Pacientes assintomáticos e com RNI abaixo de 2,0 podem ser apenas monitorizados ¹⁶. O tratamento, se indicado, deverá consistir de vitamina K, por longo período de tempo, devido à meia-vida prolongada desses raticidas ¹⁰.

A dosagem de fatores dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X) pode ser solicitada. O fator V, produzido no fígado, não é dependente de vitamina K, e pode ser solicitado para diagnóstico diferencial ³.

O uso profilático de vitamina K não tem sido recomendado. Algumas razões para isso são: a coagulopatia desencadeada por superwarfarins pode durar semanas a meses, logo, uma ou duas doses de vitamina K profiláticas não irão prevenir qualquer tipo de complicação; as alterações de coagulação não ocorrem no primeiro dia, portanto, nenhum paciente irá desenvolver coagulopatia que ameace a vida em um ou dois dias; se a vitamina K for administrada, a alteração do RNI será adiada ou mascarada, prejudicando o diagnóstico de uma real coagulopatia, podendo levar o paciente a desnecessária e prolongada observação clínica ¹⁵.

Diversos estudos da literatura confirmam que a ingestão acidental de raticidas cumarínicos em crianças, geralmente menores de seis anos, pode ser manejada de forma conservadora, sem a necessidade de medidas de descontaminação (lavagem gástrica e/ou carvão ativado) ou solicitação de exames. Isso poupa as crianças do trauma de coletas sanguíneas e a necessidade de internação ^{5 19 20}. Um estudo retrospectivo revisou 10.733 casos de ingestão aguda única acidental de brodifacoum em crianças menores de sete anos; nenhuma morte ou efeito adverso importante foi relatado ¹⁶. Mark Su e Robert S. Hoffman acreditam que essa conclusão ainda não pode ser totalmente aceita, uma vez que muitas das crianças “expostas” analisadas nesses estudos, nunca tiveram uma documentação concreta da ingestão de raticida. Dessa forma, recomendam que mesmo as crianças sejam acompanhadas com exames de coagulação (RNI) diariamente, até 48 horas da possível ingestão ¹⁵.

A ingestão inadvertida de menos de uma caixa de iscas raticidas raramente causa problemas clínicos ou alterações laboratoriais, em adultos ¹⁶. A dose tóxica não está bem estabelecida, mas alguns estudos demonstram que ingestão a partir de 1 mg pode levar a coagulopatia ⁴, todavia não há dados suficientes para afirmar a dose tóxica mínima para humanos ⁹. O prolongamento do RNI é improvável com a ingestão de

pequena quantidade de superwarfarin; anticoagulação clinicamente significativa é ainda mais rara ¹⁵.

Para manejar esses pacientes, pode ser necessário vitamina K por longo período ¹². A vitamina K1 (*phylloquinone*) deve ser a escolha para o tratamento ³. A via oral de administração é priorizada em relação à intramuscular ou endovenosa, uma vez que está associada a menos efeitos colaterais. A via endovenosa apresenta maior risco de reação anafilática e a intramuscular pode levar a formação de hematomas, já que o tratamento poderá ser prolongado. A via endovenosa deve ser a escolha apenas nos casos de sangramentos agudos ⁶. Apesar de ser utilizada na prática clínica com sucesso, a dose ideal de vitamina K e a duração do tratamento ainda não são bem estabelecidas ¹⁰. As doses podem variar de 10-40mg e devem ser aplicadas a cada seis horas, com base na meia-vida da vitamina ^{15 16 18}.

A duração do tratamento com vitamina K também é motivo de controvérsia. Deve-se diminuir gradativamente a dose e realizar controle com TAP/RNI, verificando a ocorrência de alterações. Esse método apresenta riscos, caso a terapêutica seja interrompida e os exames voltem a se alterar para valores elevados. Estão descritos tratamentos que variam de 30 a 200 dias. Os níveis séricos dos fatores de coagulação vitamina K dependentes podem ser monitorados, após descontinuação da terapia. O fator VII, que é o fator com a menor meia-vida (3 a 5 horas) deve ser o escolhido para esse propósito. O paciente pode tolerar uma queda de até 70% dos valores normais dos fatores de coagulação e manter uma coagulação adequada ^{10 11}. O declínio nos fatores indica que a terapêutica com vitamina K ainda é necessária. Trata-se de uma conduta mais segura, pois não expõe o paciente ao risco de sangramento, todavia requer mais recursos por parte da instituição.

Pode-se também detectar os níveis de superwarfarins no sangue. Há pelo menos dois métodos descritos na literatura: HPLC (*high performance liquid chromatography*) e imunoensaio, porém são disponíveis em poucos países ^{7 10}. Embora a coagulopatia possa persistir por muitos meses, deve-se sempre descartar a ingestão/exposição posterior repetida por parte dos pacientes ¹⁶.

A transfusão de plasma fresco congelado, de complexo de fatores de coagulação ou mesmo fator VII recombinante, são opções terapêuticas válidas, principalmente em quadros mais graves, com sangramentos ativos ^{3 6}. Todas essas medidas devem ser

utilizadas associadas à administração de vitamina K ³. Embora a vitamina K seja fundamental para o tratamento, ela não deve ser utilizada isoladamente em pacientes com sangramento agudo, uma vez que a ativação de fatores suficientes para reverter a coagulopatia demora várias horas e esse atraso pode ser potencialmente fatal ¹⁵. Os benefícios do fator VII recombinante ainda são incertos e sua utilização deve ser avaliada com a ajuda de um especialista ¹⁸. Alguns autores sugerem que terapia com barbitúricos pode aumentar o metabolismo hepático do raticida, porém a sua eficácia nunca foi comprovada. Além disso, pelo seu efeito sedativo, dificulta a monitoração dos pacientes, sobretudo aqueles com hemorragia intracraniana espontânea, retardando o diagnóstico de uma afecção potencialmente fatal ¹⁵. A lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado precoces podem ajudar a diminuir a absorção dos superwarfarins, todavia não irão corrigir uma coagulopatia já presente ³. Apesar de não existirem dados convincentes da eficácia do carvão ativado, pelo menos uma dose pode ser administrada, se ingestão aguda ¹⁵. Ainda não há estudos em humanos que comprovem a adsorção desses raticidas pelo carvão ativado ⁹. Colestiramina por via oral também pode ser aplicada para acelerar a eliminação da droga, mas ainda não há estudos que ratifiquem tal medida ¹⁵.

O diagnóstico diferencial deve incluir as seguintes entidades: coagulação intravascular disseminada (CIVD), outras causas de deficiência de vitamina K (doença celíaca severa, por exemplo), envenenamento por animal peçonhento, doenças congênitas (hemofilia, doença de von Willebrand), overdose por anticoagulante oral (varfarina) ¹⁶.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil clínico-epidemiológico das ingestões de raticidas anticoagulantes registradas no CIT/SC no período de 2005 a 2009, para eventuais mudanças de protocolo.

3.2 Objetivos específicos

1. Demonstrar a frequência dos casos através dos anos.
2. Avaliar a circunstância de ocorrência.
3. Associar a circunstância de ocorrência à faixa etária e ao gênero.
4. Descrever os princípios ativos e nomes comerciais mais comuns.
5. Analisar o uso de medidas de descontaminação.
6. Esclarecer os sinais e sintomas mais comuns.
7. Descrever os resultados dos exames TAP/RNI, avaliando o grau de adesão das equipes médicas às orientações do CIT/SC.
8. Avaliar a realização de vitamina K e de internação.
9. Verificar a evolução dos casos.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamentos da pesquisa

Estudo descritivo, retrospectivo e transversal.

4.2 Local do estudo

Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina – CIT/SC - localizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina – HU/UFSC.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo os casos que envolveram contato com raticidas anticoagulantes.

Foram excluídos:

- Os dois únicos óbitos registrados, visto que tiveram outras particularidades, além da ingestão do raticida estudado. Em um deles, houve concomitante enforcamento e em outro, o paciente foi encontrado desacordado com um pacote de raticida ao lado, porém era diabético e estava em cetoacidose;
- Os casos com outras substâncias associadas (sessenta casos);
- Os casos em que não foi possível identificar a idade do paciente e/ou a circunstância do evento (onze casos);
- Os casos em que não foi possível realizar o acompanhamento adequado (vinte e um casos);
- Os casos em que o paciente evadiu-se do hospital sem receber o acompanhamento pertinente (vinte e sete casos);
- Os casos em que as vítimas assinaram termo de responsabilidade, recusando tratamento (sete casos).

O total de casos da amostra inicial foi 1.114; foram excluídos 128. Logo, para a análise desse trabalho, 986 foram selecionados.

4.4 Protocolo de investigação

Para esse estudo foram selecionadas as seguintes variáveis: ano do evento, idade e sexo do paciente, circunstância da ocorrência; princípio ativo, nome comercial, apresentação

e fabricante dos raticidas; quantidade ingerida, medidas de descontaminação, intervalo de tempo entre a ingestão e o atendimento hospitalar, exames coletados e seus resultados, sintomas apresentados, tempo para aparecimento dos sintomas hemorrágicos, utilização de antídoto e tempo de internação, complicações, adesão ao protocolo do CIT/SC e evolução do casos.

4.5 Análise dos dados

Para construção das tabelas e cruzamento dos dados foi utilizado o Microsoft Office Excel 2007.

4.6 Aspectos Éticos

Foram utilizados dados secundários, através do banco de dados do CIT/SC. Esse trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número 930 em 2010.

5 RESULTADOS

O CIT/SC registrou um total de 43.502 atendimentos a vítimas humanas no período de 2005-2009. Desses, 1.378 (3,2%) foram atribuídos a raticidas, sendo que os raticidas anticoagulantes contribuíram com 1.114 casos (80,8% dos casos de raticidas e 2,7% do total de casos).

Dos 1.114 registros de ingestão de raticidas anticoagulantes, 986 foram selecionados para o estudo e 128 eliminados de acordo com os critérios de exclusão. Em 2005, foram registrados 148 casos; em 2006, 210; em 2007, 208; em 2008, 215 e em 2009, 205 (Figura 1).

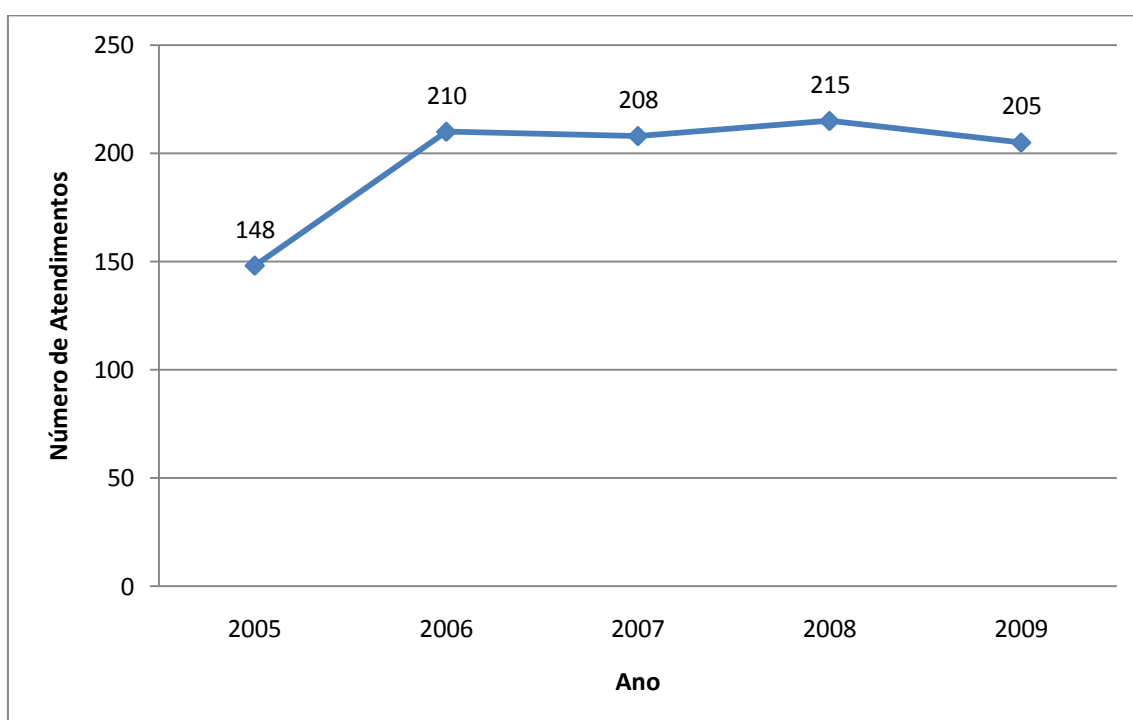


Figura 1 – Número de atendimentos por raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC de 2005 a 2009.

A circunstância do evento mais frequente foi a acidental, com 511 casos (51,8%), seguido pelas tentativas de suicídio, com 470 registros (47,7%). Em quatro casos (0,4%), a violência/tentativa de homicídio foi a causa do evento e a tentativa de aborto foi constatada em um caso (0,1%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância da ocorrência.

Circunstância da Ocorrência	Nº	%
Acidental	511	51,8
Tentativa de Suicídio	470	47,7
Violência/Tentativa de Homicídio	4	0,4
Tentativa de Aborto	1	0,1
Total	986	100

A circunstância acidental foi mais frequente em crianças (faixa etária dos menores de dez anos, segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS), sendo que o paciente mais jovem envolvido nesse tipo de evento tinha sete meses de vida; não foram registradas tentativas de suicídio nesse grupo. O paciente mais novo a tentar suicídio tinha onze anos. Um paciente com três meses de vida sofreu violência/tentativa de homicídio, pois a mãe, usuária de drogas, tentou envenená-lo. As tentativas de suicídio foram mais frequentes em adultos (faixa etária dos 20-59 anos, segundo a OMS) (Figura 2).

Dos 470 casos de tentativa de suicídio, o sexo feminino predominou com 291 (62,0%), enquanto 179 (38,0%) foram registrados no sexo masculino. Já em relação aos acidentes individuais, de um total de 511, no sexo masculino ocorreram 265 casos (51,9%) e no feminino, 246 (48,1%) (Figura 3).

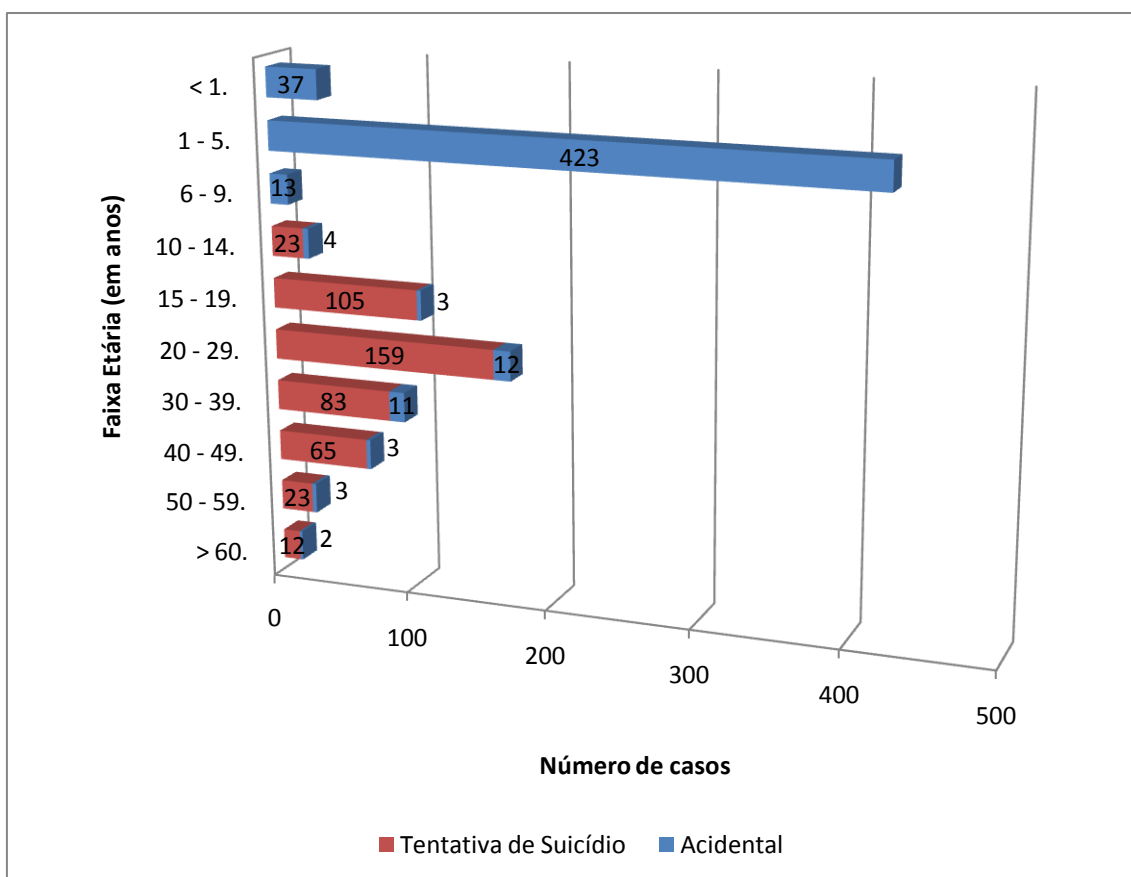


Figura 2 – Distribuição do número de casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo faixa etária e circunstância da ocorrência.

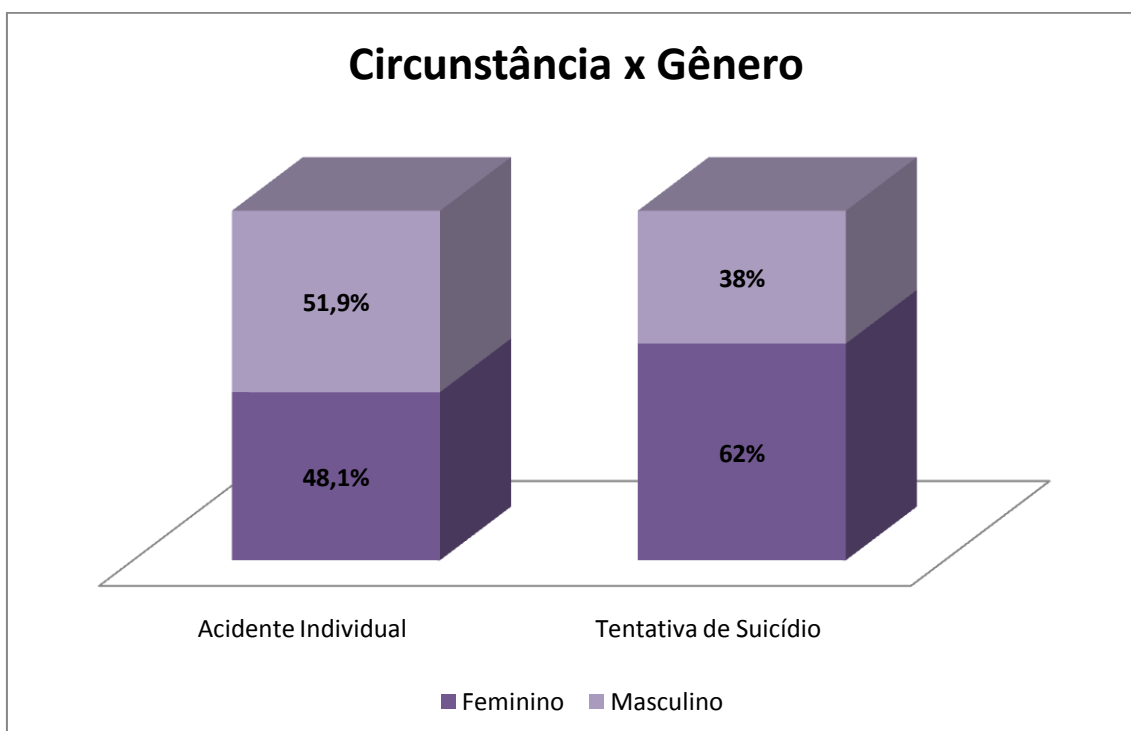


Figura 3 – Distribuição do número de casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo gênero e circunstância de ocorrência.

O tempo decorrido da ingestão do raticida anticoagulante até a procura do atendimento médico variou de acordo com os intervalos expostos na Figura 4.

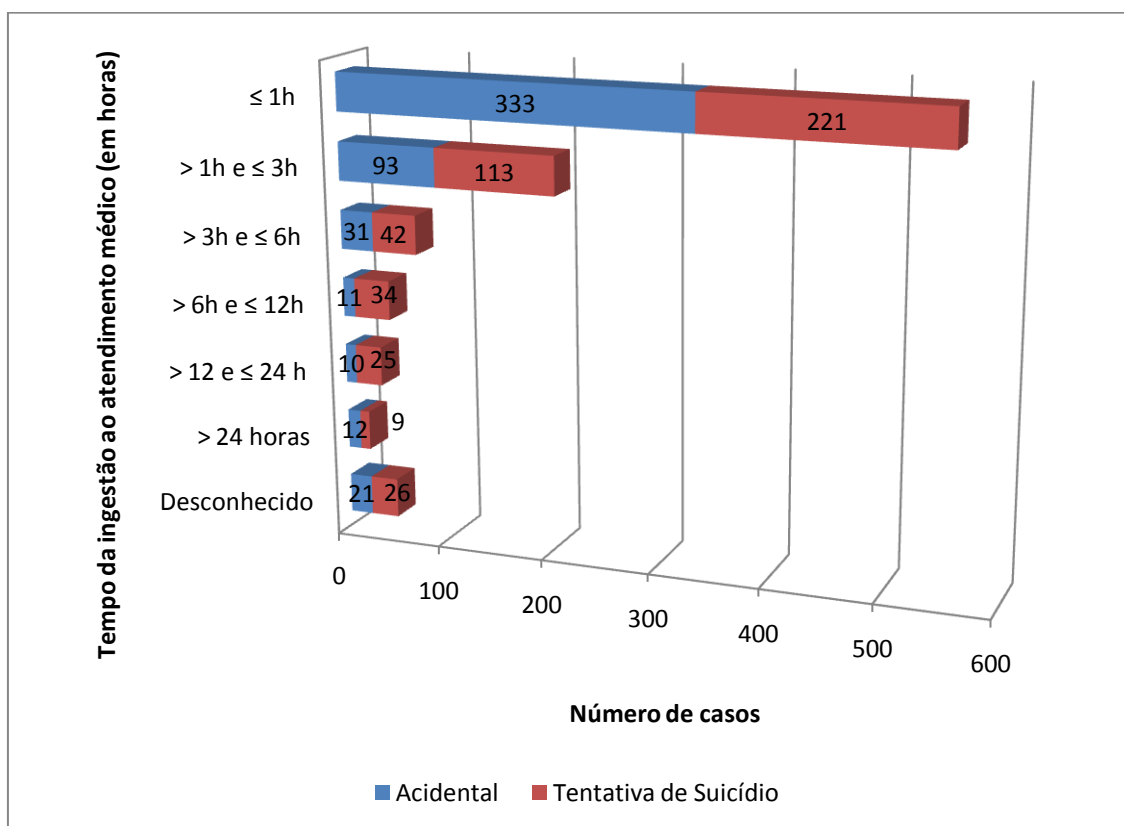


Figura 4 – Distribuição do número de casos de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo o tempo decorrido da ingestão do raticida para o atendimento médico e a circunstância de ocorrência.

A composição do raticida foi identificada em 495 atendimentos. O composto mais frequente foi o brodifacoum, com 243 registros, seguido pelo bromadiolone, com 194; o difetialone teve 33; o cumatetralil 23 e o difenacoum apenas um registro; em uma ocasião foi relatado ingestão concomitante de brodifacoum e bromadiolone. Em 491 casos não foi possível identificar a composição do raticida, apenas que se tratava de um raticida anticoagulante, sendo classificado no estudo como *cumarínico indeterminado*. Neles, foi possível qualificar o raticida através de sua descrição (coloração, forma de apresentação, local de aquisição), pela alteração do TAP/RNI ou pelos sintomas apresentados (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a composição do produto.

Princípio Ativo	Nº	%
Brodifacoum	243	24,6
Bromadiolone	194	19,7
Difetialone	33	3,4
Cumatestralil	23	2,3
Difenacoum	1	0,1
Brodifacoum + bromadiolone	1	0,1
<i>Cumarínico indeterminado*</i>	491	49,8
Total	986	100

* Raticida anticoagulante em que não foi possível identificar a composição química.

Eles estão disponíveis em uma variedade de nomes comerciais, que foram identificados em 256 registros (26,0%). O Klerat® foi o produto mais frequente, com 83 casos, seguido do Maderat® com 34, Rodilon® com 24, Racumin® com 20; Mortein Rodasol® com 11, Kombate® com 9, Brumoline® com 8, Ri-do-Rato® e Ratol® com 7 cada, Nitrosin® com 6, Ratcid® e Straik Mata Ratos® com 5 cada. Outros produtos menos frequentes contribuíram com 37 casos. Em 730 casos (74%) não foi possível identificar o nome comercial do produto.

Estabelecer a quantidade ingerida por cada paciente foi difícil, principalmente devido à forma de apresentação da maioria dos raticidas anticoagulantes, que se apresentam em grânulos/iscas. Assim, as descrições foram muito variadas, como a ingestão alguns grânulos, de um punhado, meio pacote, um pacote, dois pacotes, sem relatar a quantidade presente no pacote e assim por diante.

Em 54,5% dos casos não foi possível esclarecer a quantidade ingerida. A dificuldade foi maior nos casos acidentais, com 64,2% de indefinição. Nos casos onde o relato ocorreu, foram descritas pequenas quantidades (um grânulo, dez grânulos, alguns grânulos). Nas tentativas de suicídio a indefinição da dose foi de 43,6%. Nas demais, mesmo sendo relatada, muitas vezes ela era imprecisa ou confusa.

Medidas de descontaminação foram utilizadas para o manejo dos casos. A lavagem gástrica (LG) foi realizada em 492 ocasiões (49,9%), não sendo instituída em 494 casos (50,1%). Nos eventos acidentais, foi feita em 38,2% dos casos, enquanto que nas tentativas de suicídio, em 63% (Figura 5).

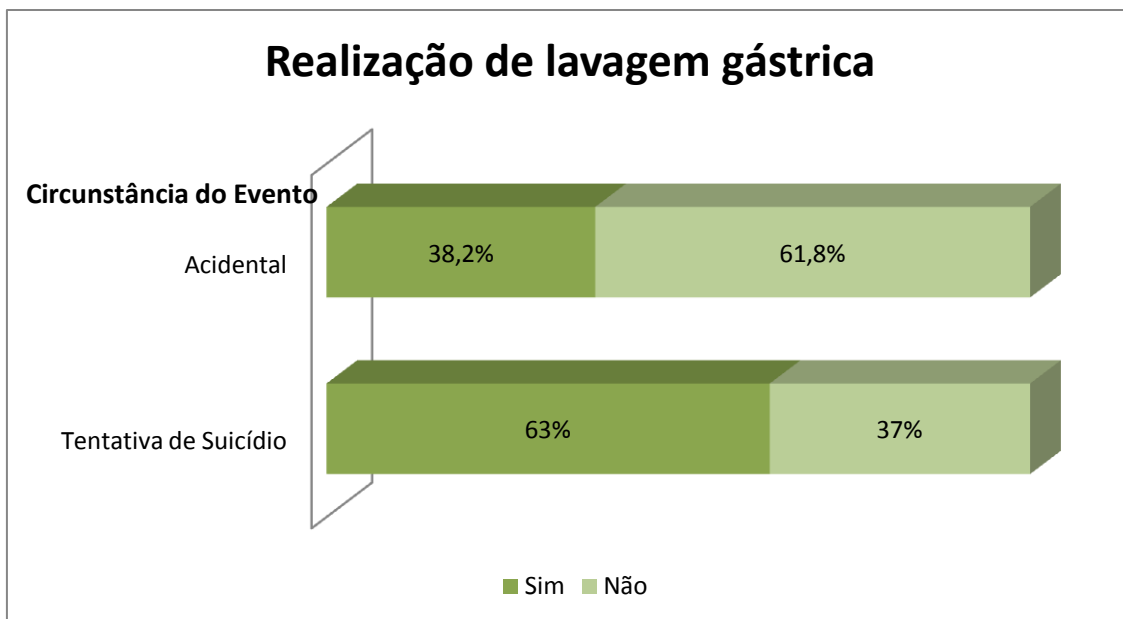


Figura 5 – Realização de lavagem gástrica nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

Em 2005, foram realizadas 100 lavagens (de um total de 148 casos), ou seja, em 67,6% dos atendimentos, sendo 62,5% para os casos acidentais e 73,5% para as tentativas de suicídio. Em 2009, ela foi feita em 41 oportunidades (20% de todos os casos), sendo 7,3% para os eventos acidentais e 36,3% para as tentativas de suicídio (Figura 6).

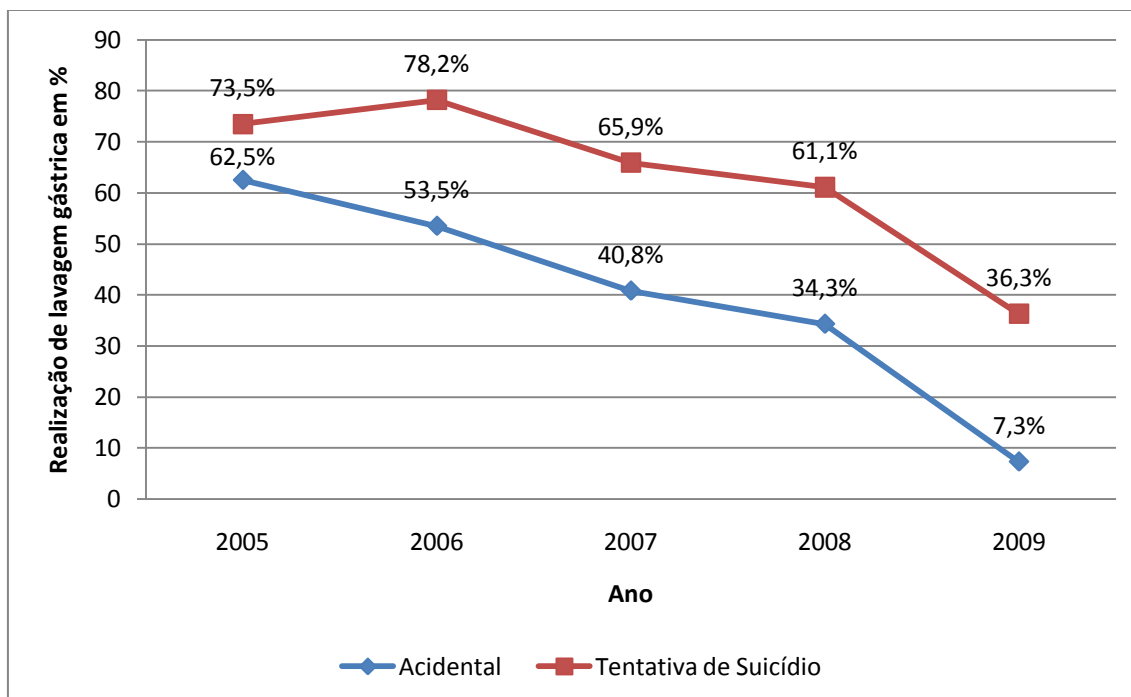


Figura 6 – Realização de lavagem gástrica, através dos anos, nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

O carvão ativado foi utilizado em 647 casos (65,6%). Não foi realizado em 319 casos (32,4%); em 20 ocasiões (2%) não foi possível obter essa informação. Nos casos acidentais, ele foi administrado em 56,7% dos pacientes e nas tentativas de suicídio em 75,5% (Figura 7).

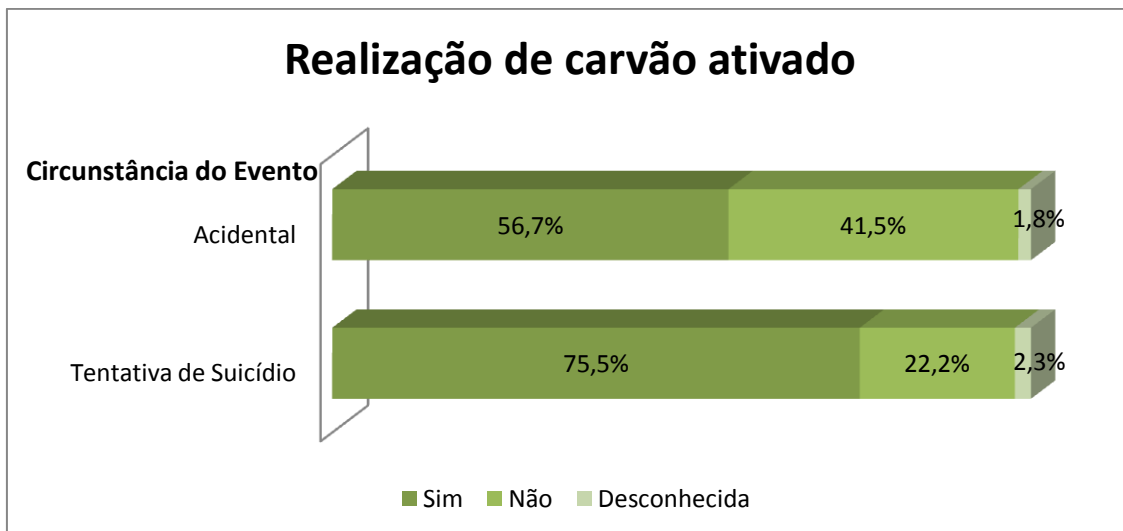


Figura 7 – Realização de carvão ativado nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

Nas situações em que o carvão ativado foi realizado, em 46,5% não foi possível esclarecer o número exato de doses realizadas. Em 346 casos (53,5%) foi possível definir a quantidade de doses (Figura 8).

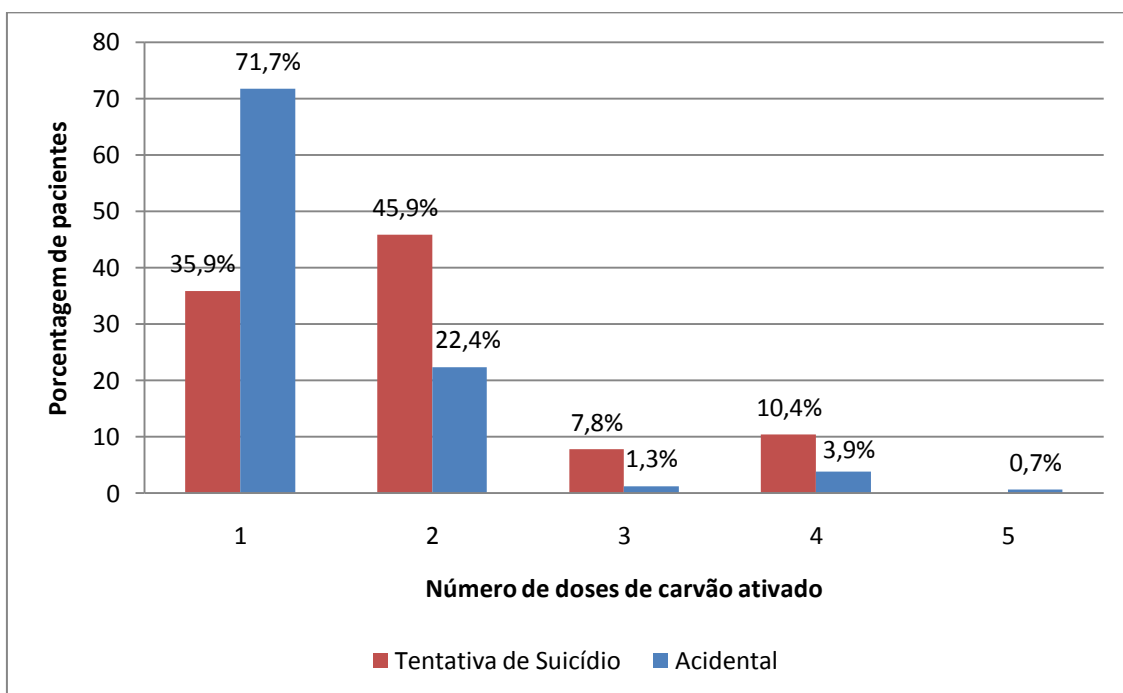


Figura 8 – Número de doses de carvão ativado realizadas para os casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

Foi observado, através dos anos, mas principalmente em 2009, uma menor frequência na administração de carvão ativado. Em 2005, foi realizada pelo menos uma dose de carvão ativado em 81,1% dos casos (média das duas circunstâncias), enquanto que em 2009, esse valor caiu para 31,7% (Figura 9).

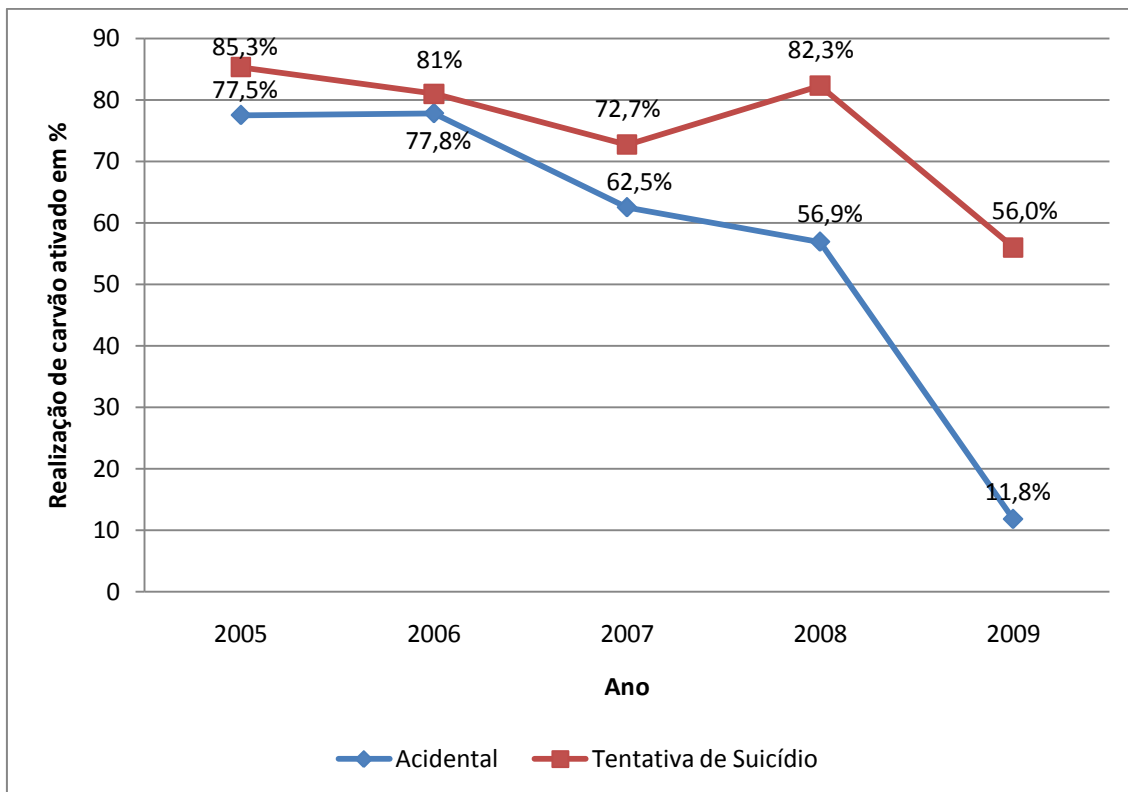


Figura 9 – Administração de pelo menos uma dose de carvão ativado, através dos anos, para os casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009.

Na circunstância acidental, as medidas de descontaminação foram realizadas concomitantemente em 180 casos (35,2%); a lavagem gástrica foi feita de forma isolada em 15 casos (2,9%) e o carvão ativado em 110 (21,5%). Assim, em 59,6% dos casos, pelo menos um tipo de medida de descontaminação foi instituída.

Já nas tentativas de suicídio, 280 pacientes (59,6%) receberam as duas medidas de descontaminação juntas; em 16 casos (3,4%) a lavagem gástrica foi feita isoladamente e em 75 registros (16%) o carvão ativado foi a única medida de descontaminação utilizada. Portanto, em 79% dos casos, pelo menos uma medida de descontaminação foi realizada (Figura 10).

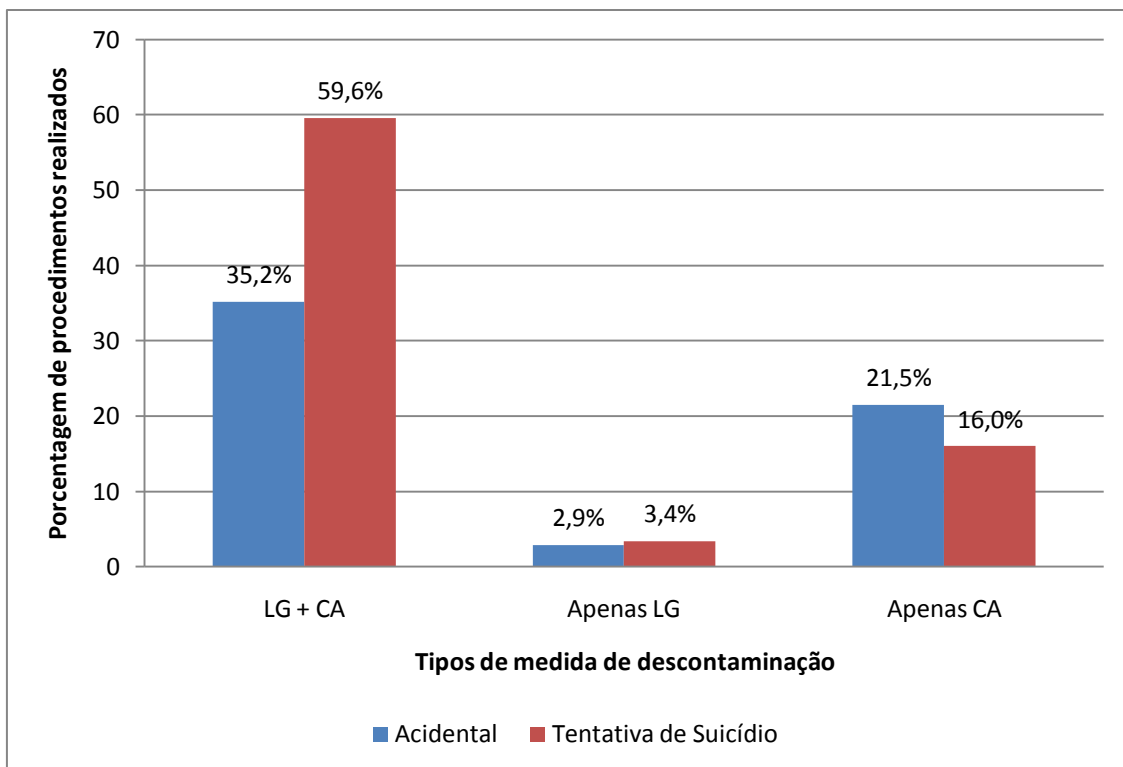


Figura 10 – Descrição das medidas de descontaminação dos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

Em relação às manifestações clínicas, do total de pacientes, 903 (91,6%) permaneceram assintomáticos e 83 (8,4%) apresentaram alguma sintomatologia. Dos sintomáticos, 78 (94%) apresentaram sintomas gerais e/ou gastrintestinais, como vômitos, dores abdominais e cefaléia, sem sangramentos evidentes. Os sintomas hemorrágicos apareceram em cinco pacientes (6% dos casos sintomáticos e 0,5% do total de ingestões).

Nos casos de ingestão acidental, 491 pacientes (96,1%) permaneceram assintomáticos, enquanto que vinte (3,9%) apresentaram sintomas, porém não houve sintomas hemorrágicos. Uma das crianças apresentou petéquias na face, sem alteração no TAP/RNI (sugerindo outra etiologia para a manifestação clínica). Já nas tentativas de suicídio, 407 pacientes (86,6%) não apresentaram sintomas, enquanto que 63 (13,4%) apresentaram-se sintomáticos. Desses, cinco (1,3%) apresentaram sintomas hemorrágicos (Figura 11).

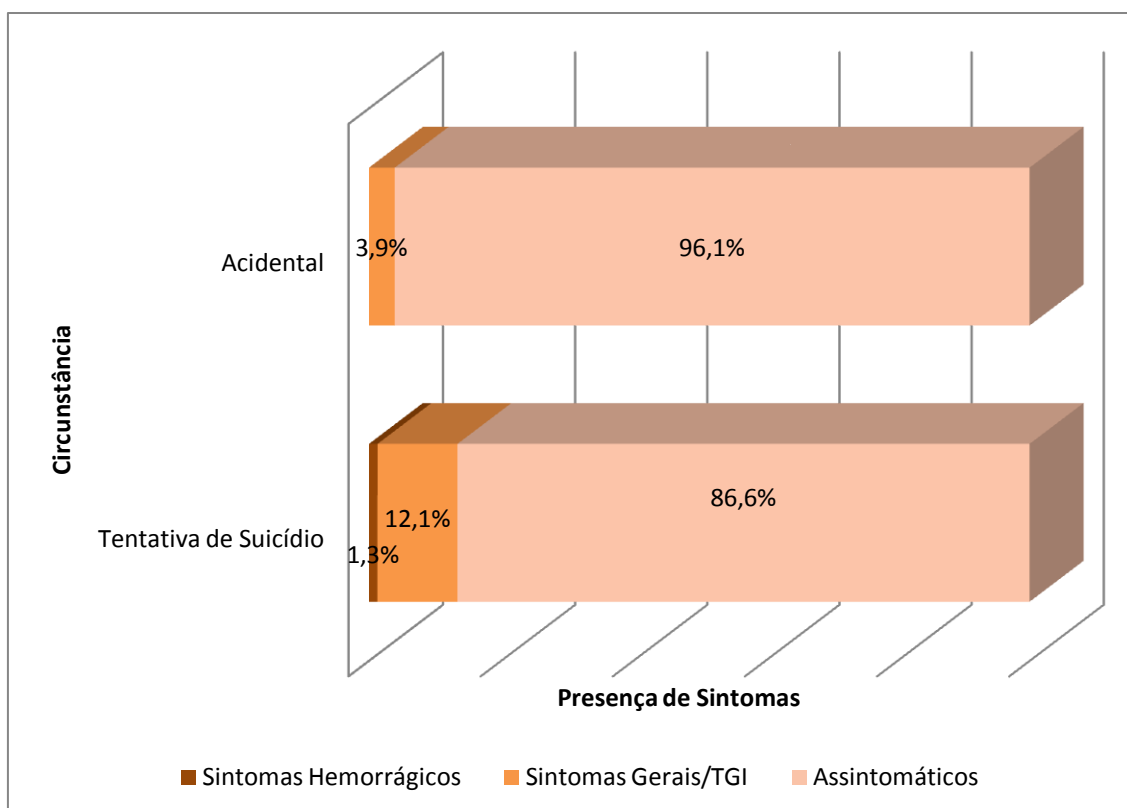


Figura 11 – Descrição da presença de sintomas nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

Os sintomas gerais e gastrintestinais mais frequentes foram vômitos, dor abdominal, cefaléia, náuseas, tonturas e diarreia. Dos casos de vômitos, em quatro pacientes eles foram induzidos (Tabela 3).

Tabela 3 – Descrição dos sintomas gerais e gastrintestinais mais frequentes nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009.

Sintomas	Nº	% dos casos sintomáticos	% do total de casos
Vômitos	34	40,5	3,4
Dor abdominal	24	28,6	2,4
Cefaléia	14	16,7	1,4
Náuseas	13	15,5	1,3
Tonturas	8	9,5	0,8
Diarreia	6	7,1	0,6

Os sintomas hemorrágicos estão detalhados na Tabela 4. Todos os casos foram decorrentes de tentativa de suicídio.

Tabela 4 – Descrição dos sintomas hemorrágicos e da quantidade ingerida relatada por cada paciente nos casos de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009.

Sintomatologia	Quantidade ingerida relatada
Epistaxe	10g
Equimose, gengivorragia, hematúria, hematoma, sangramento vaginal	8-10 envelopes, em 5-7 dias
Gengivorragia, hematúria	Desconhecida
Hematúria, hematêmese	Desconhecida
Sangramento vaginal	½ pacote

Só foi possível esclarecer o tempo da ingestão até o aparecimento dos sintomas hemorrágicos em dois casos. Em um deles, paciente apresentou gengivorragia e hematúria e procurou a emergência com 21 horas da ingestão, referindo os sintomas; um segundo paciente, com hematúria e hematêmese, apresentou os sintomas 72 horas após a ingestão.

Em relação à adesão ao protocolo do CIT/SC, de solicitar exames de admissão, 12h, 24h, 48h e 72 horas após a ingestão do raticida, foi observado que apenas catorze pacientes de circunstância acidental e quinze de tentativa de suicídio os coletaram, o que corresponde a apenas 4,4% e 3,8% dos pacientes, respectivamente. Os horários de coleta dos exames foram variados, porém os mais frequentes estão destacados na Tabela 5.

Do total de casos acidentais (511), foi coletado pelo menos um exame (TAP/RNI) em 316 ocasiões (62,4%). Desses, em 94 (29,8%) foi coletado apenas um exame; em 108 (34,2%) dois exames; em 69 (21,8%) três exames; em 25 (7,9%) quatro exames; em 19 (6,0%) cinco exames e apenas um paciente (0,3%) coletou seis exames.

Nos casos de tentativa de suicídio (470), foi coletado pelo menos um exame (TAP/RNI) em 390 eventos (83,0%). Deles, 116 (29,7%) fizeram apenas um TAP/RNI; 116 (29,7%) dois; 90 (23%) três; 49 (12,6%) quatro; 20 (5,2%) cinco; apenas um paciente coletou seis exames (0,2%) e outro, sete (0,2%) (Figura 12).

Tabela 5 – Exames TAP/RNI mais coletados nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, a partir chegada ao hospital, segundo a circunstância de ocorrência.

Exames coletados (Nº de exames)	Acidental (%)	Tentativa de Suicídio (%)
Somente admissão (1)	71 (22,6%)	86 (22,1%)
Somente 12 horas (1)	8 (2,5%)	13 (3,3%)
Somente 24 horas (1)	8 (2,5%)	8 (2%)
Admissão e 12h (2)	38 (12%)	58 (15%)
Admissão e 24h (2)	38 (12%)	28 (7,2%)
Admissão e 48h (2)	11 (3,5%)	6 (1,5%)
Admissão, 12 e 24h (3)	26 (8,2%)	50 (12,9%)
Admissão, 12 e 48h (3)	11 (3,5%)	11 (2,8%)
Admissão, 24 e 48h (3)	23 (7,3%)	13 (3,3%)
Admissão, 12, 24 e 48h (4)	10 (3,2%)	22 (5,6%)
Admissão, 12, 48 e 72h (4)	6 (1,9%)	5 (1,3%)
Admissão, 12, 24, 48 e 72h (5) *	14 (4,4%)	15 (3,8%)
Admissão, 12, 24, 48, 72, 96h (6)	-	1 (0,2%)
Admissão, 12, 24, 48, 72h e 9 dias (6)	1 (0,3%)	-
Admissão, 12, 24, 28, 48, 72 e 96h (7)	-	1 (0,2%)
Outros	51 (16,1%)	73 (18,8%)
Total	316 (100%)	390 (100%)

* Exames orientados pelo protocolo do CIT/SC.

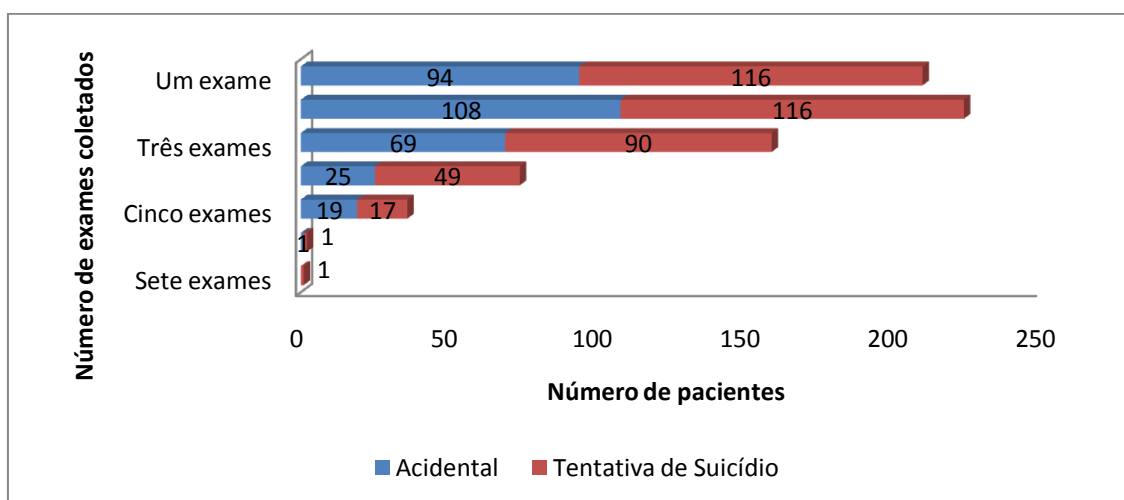


Figura 12 – Descrição do número de exames coletados para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

Os resultados dos exames laboratoriais foram divididos em Tempo de Protrombina (TP), Atividade de Protrombina (AP) e RNI, divididos conforme o horário de coleta dos mesmos, seguindo a seguinte ordem: admissão, 12h, 24h, 48h, 72h e outros exames. Os horários de coleta foram considerados a partir da chegada ao serviço médico. Não foi possível obter todos os três parâmetros para cada paciente, por isso o número de resultados varia para cada um deles (TP, AP e RNI). Nos exames de admissão, por exemplo, foram repassados aos plantonistas do CIT/SC nos acompanhamentos dos casos 511 resultados de Atividade de Protrombina, 493 resultados de Tempo de Protrombina e 366 resultados de RNI. Nos casos acidentais com exames coletados, em 86 (27,2%), pelo menos um parâmetro da coagulação estava alterado. Para os casos de tentativa de suicídio, daqueles que coletaram exames, 136 (34,9%) apresentaram pelo menos um parâmetro alterado em algum dos exames. Todavia, para os casos acidentais, em 32 pacientes (37,2% daqueles com exames alterados), apesar de um dos parâmetros ter se alterado, os outros (um ou dois) estavam dentro da normalidade, aventando possível erro laboratorial ou no repasse das informações. Para os casos de tentativa de suicídio, esse valor foi de 38 casos (27,9% daqueles com pelo menos um exame alterado). Como já comentado, nem sempre os três parâmetros foram obtidos, dificultando ainda mais a interpretação dos resultados (Figuras 13, 14, 15, 16, 17, 18).

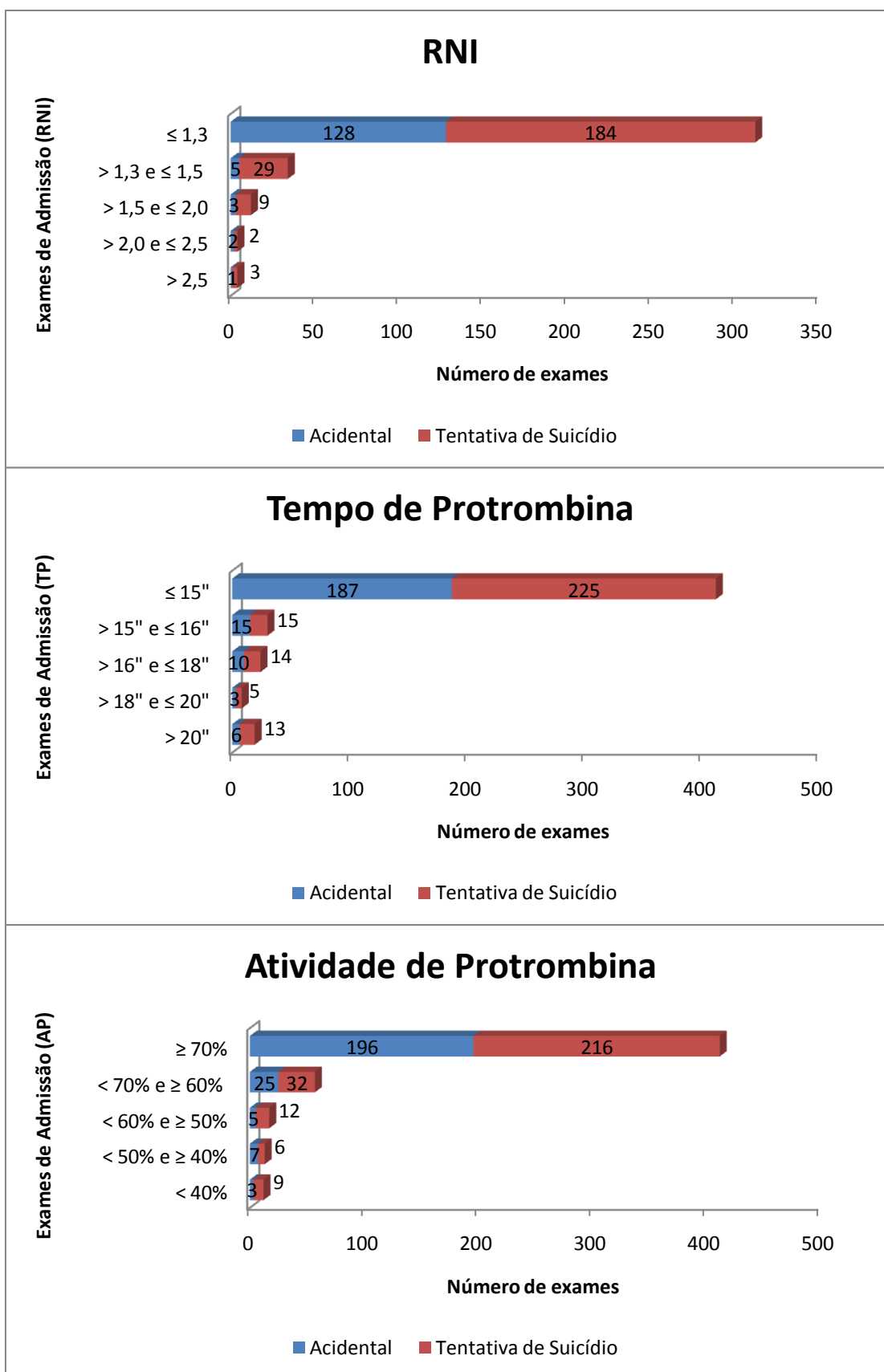


Figura 13 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de admissão para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

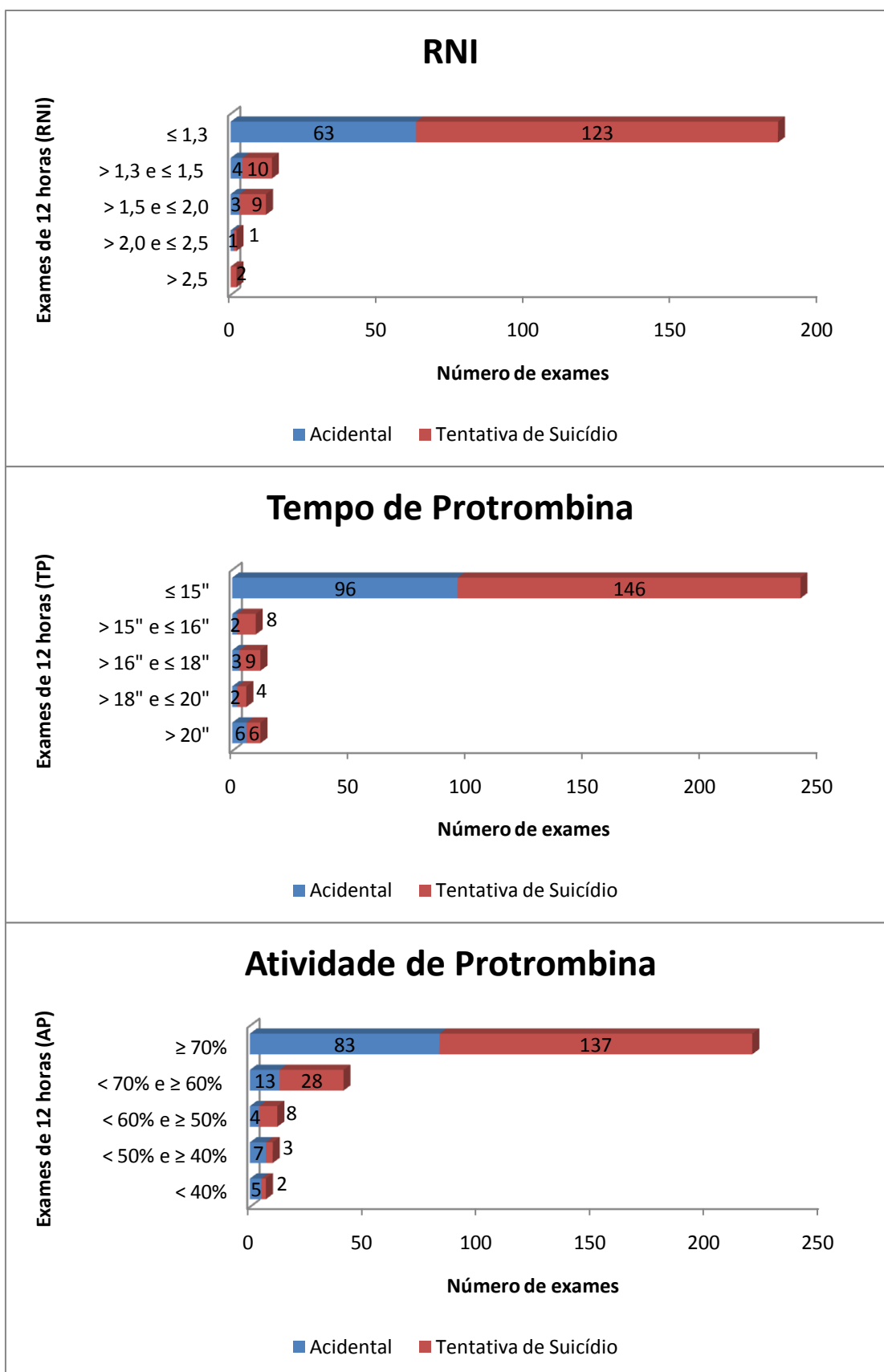


Figura 14 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de 12 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

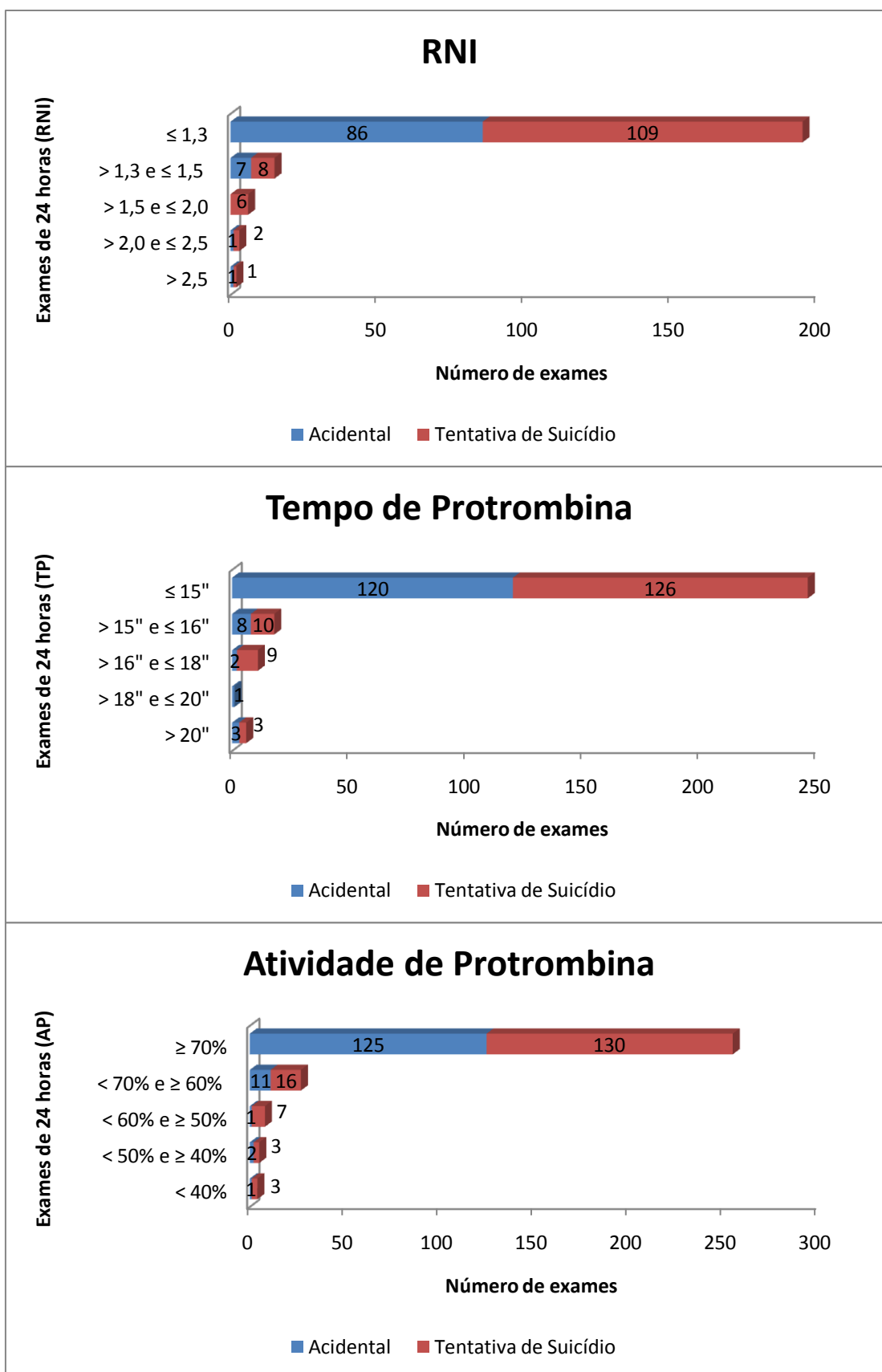


Figura 15 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de 24 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

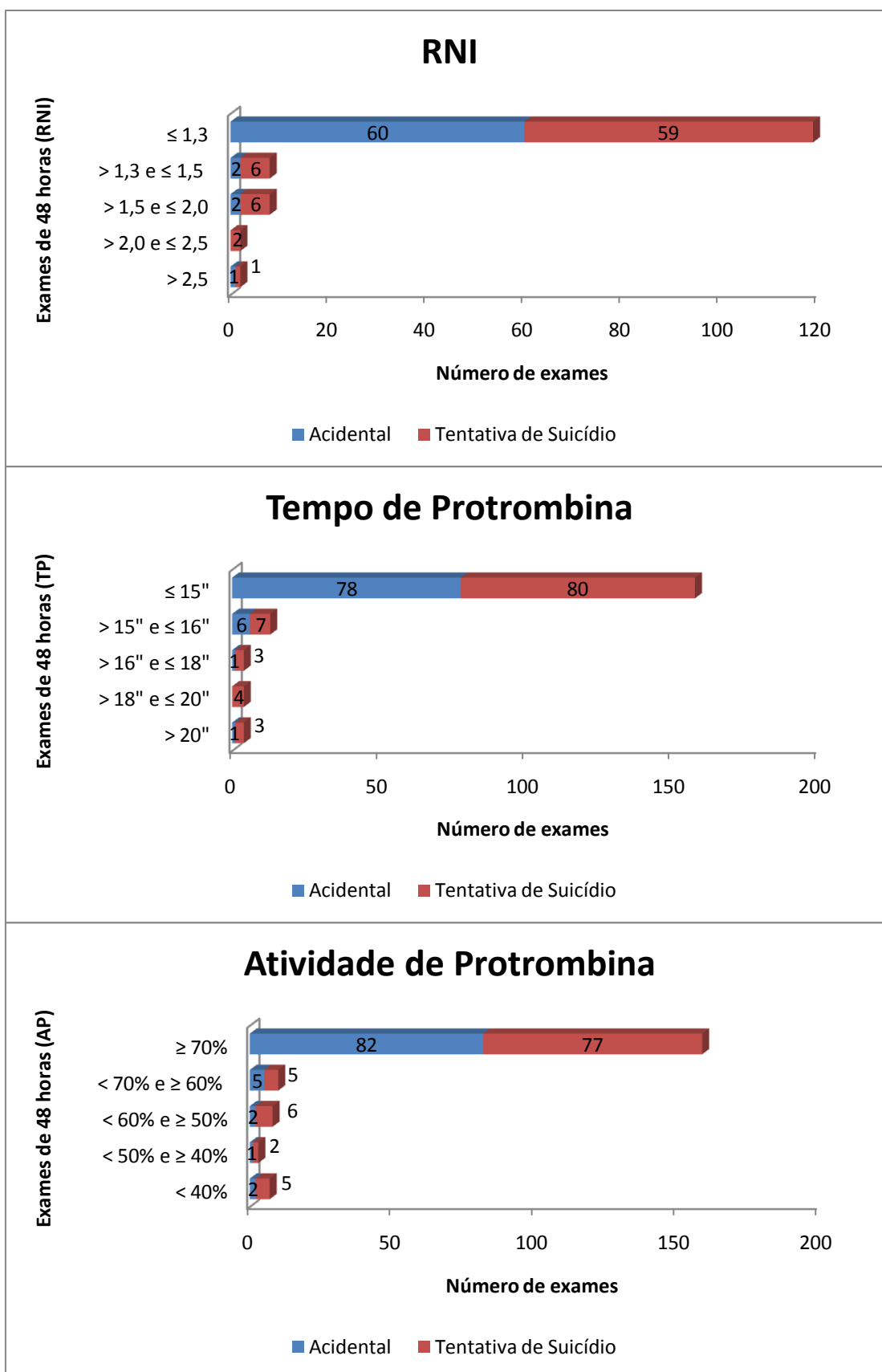


Figura 16 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de 48 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

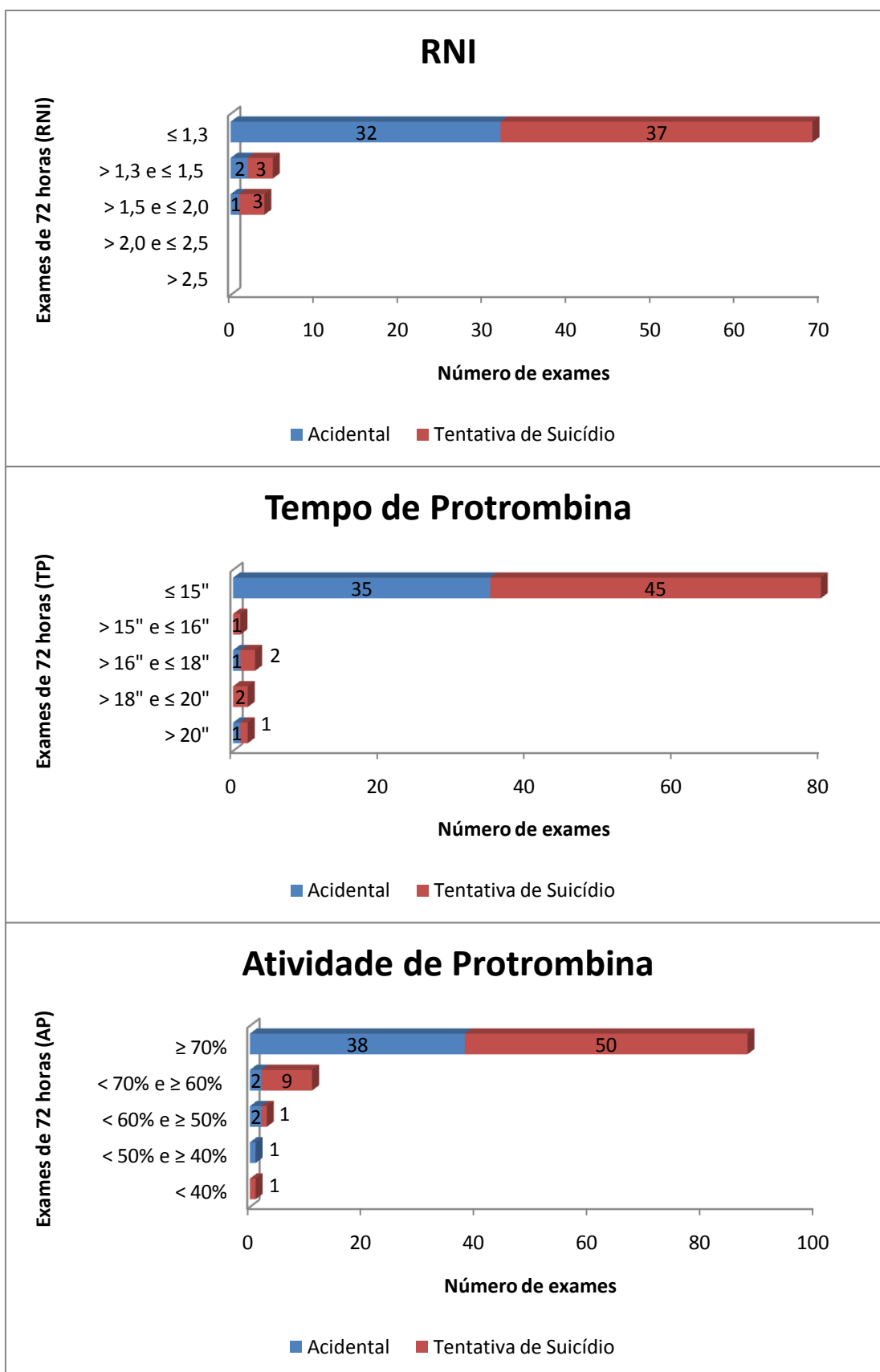


Figura 17 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP de 72 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

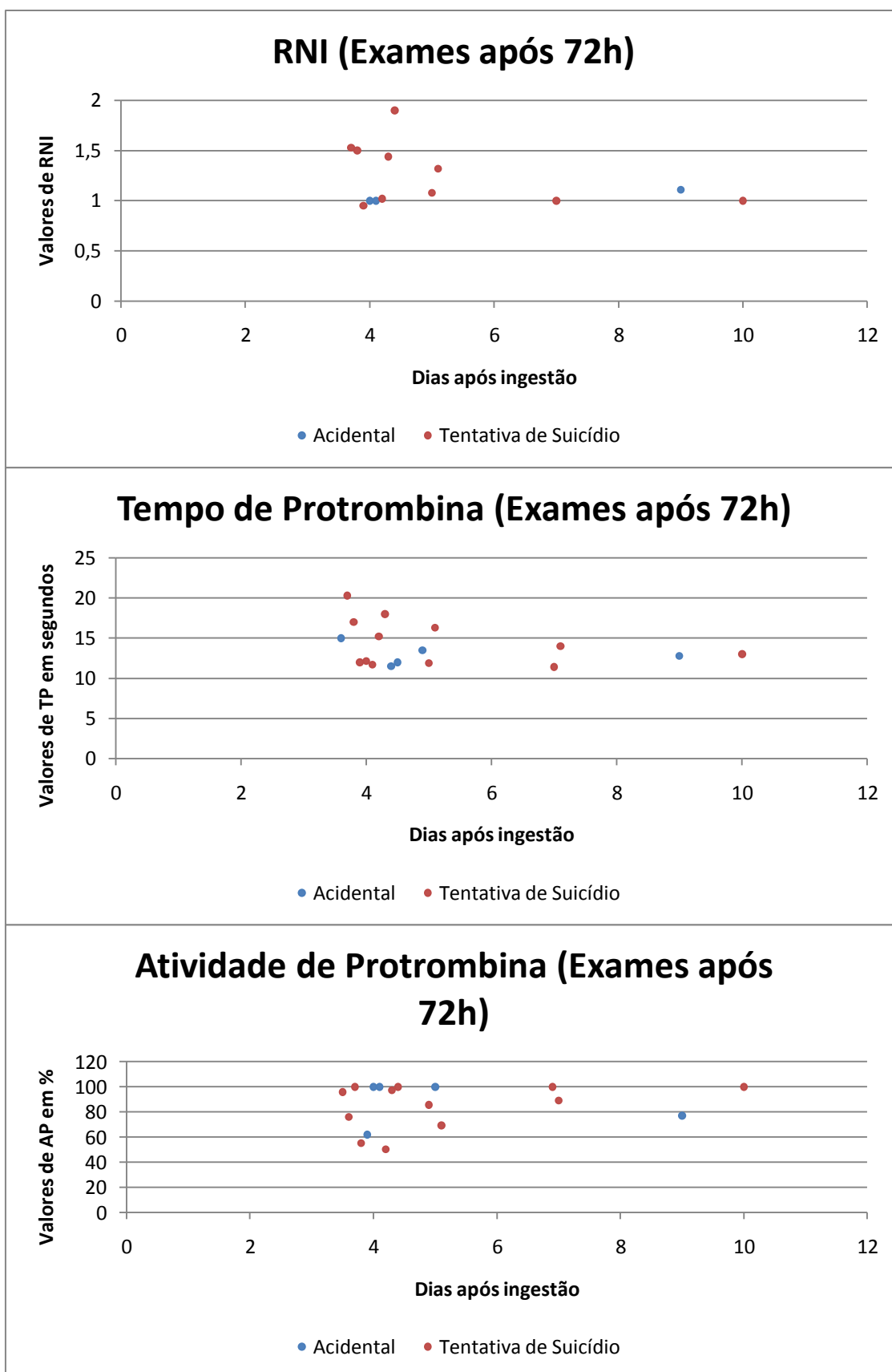


Figura 18 – Distribuição dos resultados de RNI e TAP feitos com mais de 72 horas para cada paciente nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

O antídoto (vitamina K) foi administrado em 148 ocasiões (15%), porém em 47 pacientes (31,5%) ele foi feito antes do aparecimento de sintomas hemorrágicos e/ou alteração do TAP/RNI, sendo considerado uso profilático (indevido). Em 838 casos (85%) a vitamina K não foi administrada.

Nos casos de ingestão acidental, a vitamina K foi administrada em 56 casos, representando 11% dos pacientes, sendo feita de forma indevida em 15 pacientes (28,8% daqueles que receberam o antídoto). Nas tentativas de suicídio, a vitamina K foi realizada em 92 casos (19,6%); antídoto profilático foi administrado em 32 pacientes (34,8% dos que fizeram o antídoto) (Figura 19).

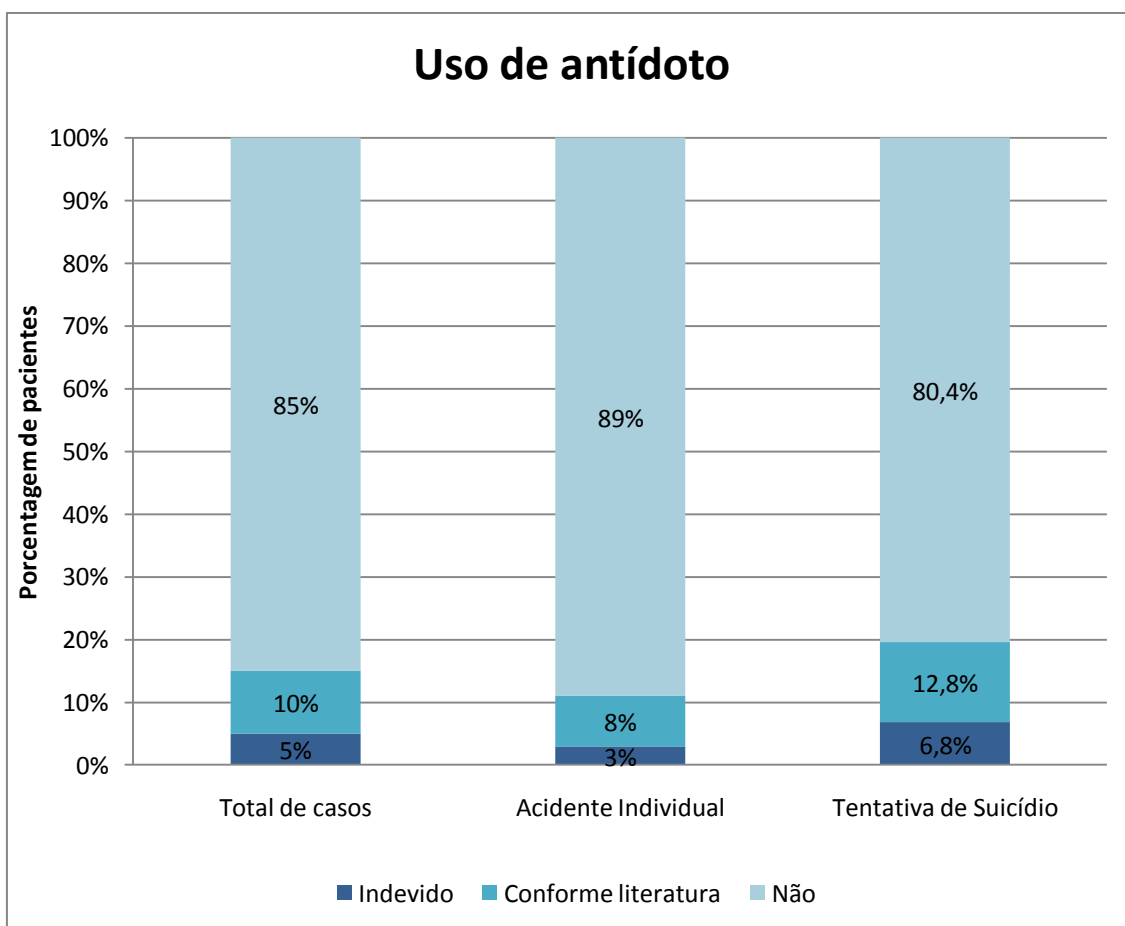


Figura 19 – Distribuição dos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes com e sem administração do antídoto (vitamina K) registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, no total e segundo a circunstância de ocorrência.

As doses e a via de administração da vitamina K foram difíceis de precisar. Nos casos em que a via estava relatada nos registros, a oral contribuiu com 43,3%, a intramuscular com 36,7% e a endovenosa com 20%.

A internação hospitalar ocorreu em 348 casos (35,3%), não sendo realizada em 638 registros (64,7%). Nos acidentes individuais, a internação hospitalar ocorreu em 139 ocasiões (27,2%), enquanto que em 372 casos (72,8%) não foi necessária. Já nas tentativas de suicídio, a internação ocorreu em 209 eventos (44,5%), não sendo realizada em 261 (55,5%) (Figura 20).

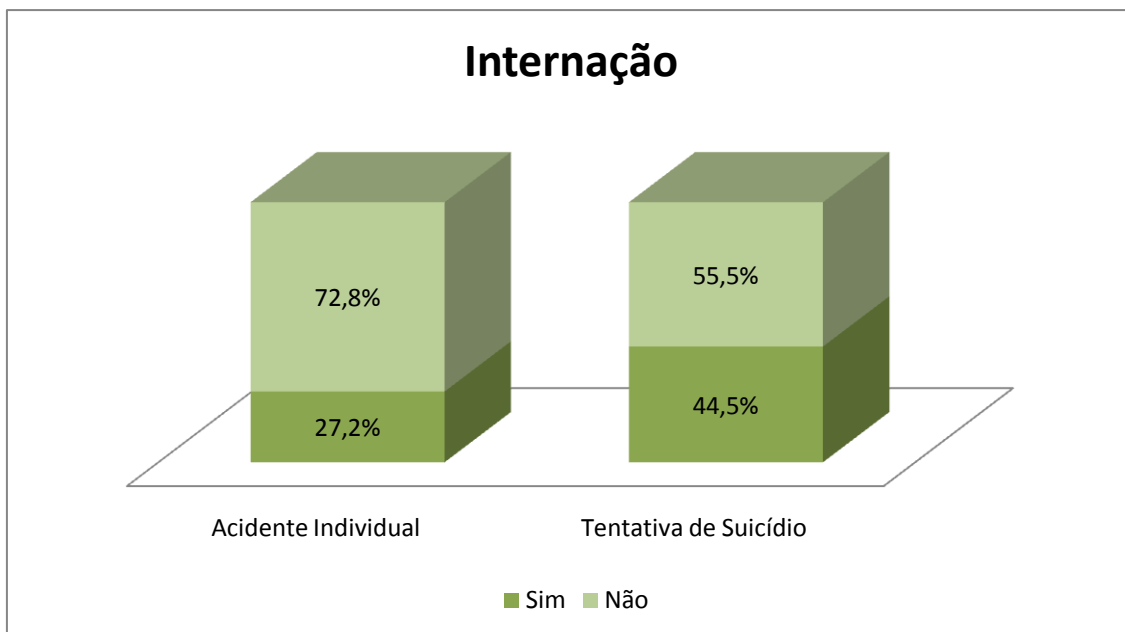


Figura 20 – Descrição da ocorrência de internação nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

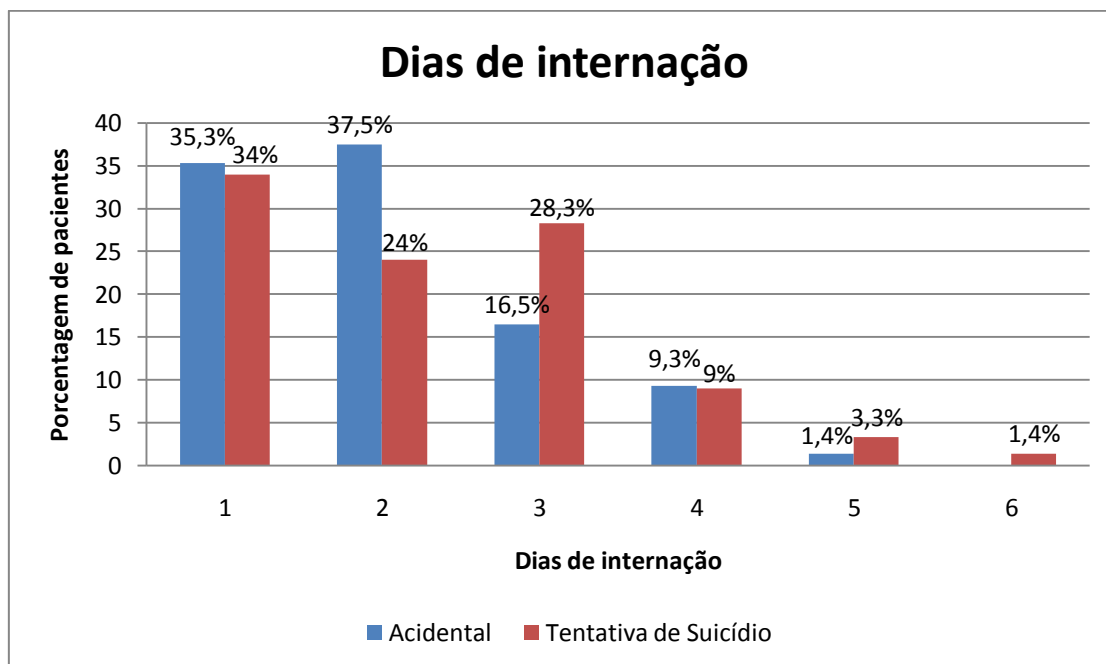


Figura 21 – Descrição do percentual de pacientes para o número de dias de internação nos casos de ingestão de raticidas anticoagulantes registrados no CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância de ocorrência.

Ocorreu uma diminuição na frequência de internações hospitalares nos casos de ingestão acidental ao longo dos anos estudados. Em 2005, 33 pacientes foram internados, de um total de 80 (41,2%); já em 2009, apenas seis casos foram internados, de 110 registros, ou seja, apenas 8,2% (Figura 22).

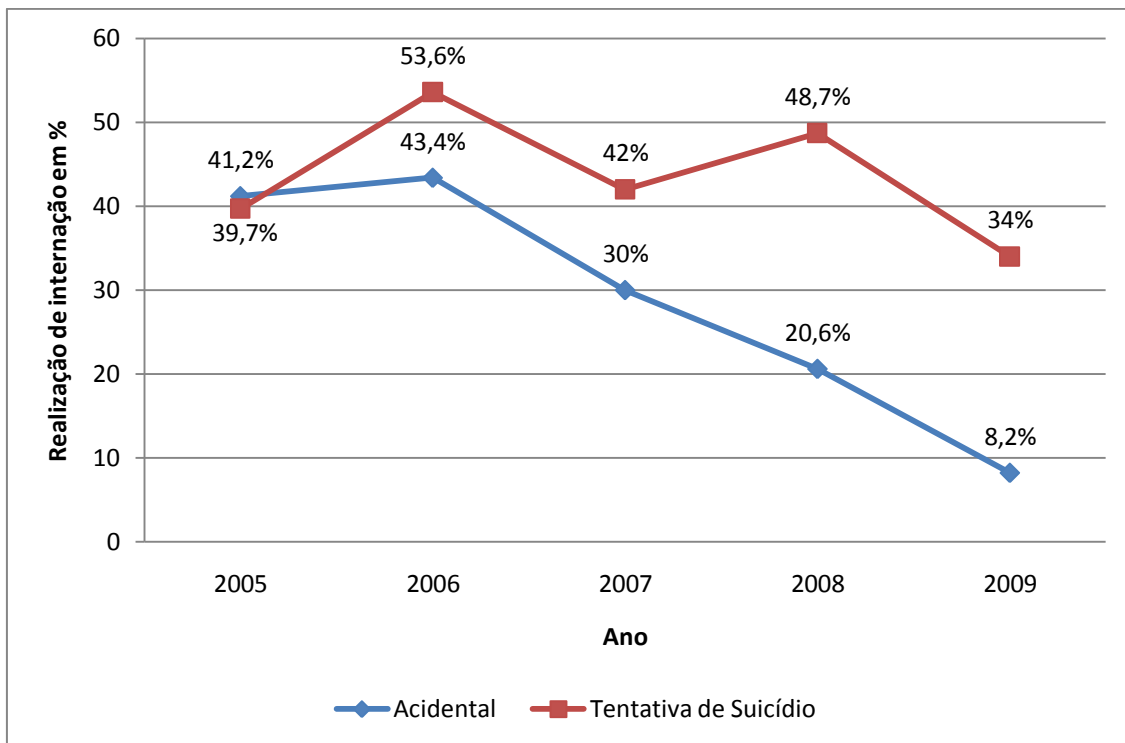


Figura 22 – Descrição percentual da quantidade de internações, através dos anos, para os pacientes que ingeriram raticidas anticoagulantes atendidos pelo CIT/SC no período de 2005 a 2009, segundo a circunstância.

Em apenas um caso ocorreu ingestão crônica do raticida, em paciente do sexo feminino, tentativa de suicídio, que ingeriu de oito e dez envelopes durante cinco a sete dias. Esse foi também o único caso em que foi necessário uso de hemocomponente – plasma fresco congelado (PFC).

De todos os casos de ingestão isolada de raticidas anticoagulantes acompanhados adequadamente pelo CIT/SC, não houve sequelas e/ou óbitos. Apenas um caso apresentou complicação, porém não relacionada diretamente à ingestão do raticida; a paciente estava com agitação psicomotora à admissão, necessitou sedação e apresentou rebaixamento do nível de consciência, sendo intubada e encaminhada para a Unidade de Terapia Intensiva; recuperou a consciência posteriormente e recebeu alta sem sequelas.

6 DISCUSSÃO

A ingestão de raticidas anticoagulantes tem sido uma importante causa de procura ao serviço médico, seja em casos acidentais, seja em tentativas de suicídio. Apesar de já ser comercializado há muitos anos e de existir em uma grande variedade de produtos comerciais, a implicação da ingestão desse tipo de substância ainda permanece um tanto obscura entre a população leiga e entre os profissionais da saúde.

Na análise dos pacientes atendidos pelo CIT/SC de 2005-2009, foi observado um aumento no número de registros de 42% (62 casos) em 2006, sem grandes alterações nos anos seguintes.

A circunstância do evento teve fundamental importância para o manejo dos casos. Observou-se um predomínio dos casos acidentais sobre as tentativas de suicídio (51,8% contra 47,4%), o que foi de encontro aos dados publicados na literatura, que relatam as causas acidentais em até 95% dos casos ¹¹. Os casos revisados no estudo foram oriundos de ligações feitas ao CIT/SC através de médicos, em sua maioria, em busca de orientações para uma conduta adequada. Assim, muitos casos de pequenas ingestões em crianças, geralmente assintomáticas, podem não ter sido repassados ao CIT/SC. Esses eventos trazem menor preocupação ao médico assistente, explicando a semelhança entre os dois tipos de circunstância nos casos onde o CIT/SC foi solicitado. Outras circunstâncias foram menos comuns: quatro casos de violência/tentativa de homicídio e um caso de tentativa de aborto.

Em 88% dos casos nos EUA as vítimas tem menos de seis anos e a circunstância é acidental ¹¹; no presente estudo, esse valor foi de 47%. Não houve tentativas de suicídio até os dez anos de idade. O paciente mais novo que tentou suicídio tinha onze anos, sendo classificado como adolescente de acordo com a OMS.

As tentativas de suicídio foram mais frequentes no sexo feminino. Sabe-se que os homens têm uma tendência maior a tentar suicídio com métodos violentos, como arma de fogo e enforcamento ²¹, o que pode explicar essa diferença.

Pode-se perceber que em quase metade dos casos não foi possível obter o princípio ativo do raticida, apenas a natureza do mesmo, sendo relatado como *raticida cumarínico indeterminado*. Uma maneira de se identificar os raticidas cumarínicos é através da forma de apresentação, sendo a principal em grânulos (também designados iscas granuladas, *pellets*, granulados, escamas). Podem vir também em blocos

parafinados ou em pó de contato, sendo apresentações menos comuns. A coloração mais comum é a rósea, podendo ser avermelhados, azulados, entre outros. A descrição típica do raticida anticoagulante é de um granulado róseo. Eles geralmente vêm em pacotes/sachês de 25 ou 50 gramas, cujo princípio ativo varia, assim como sua concentração. Existem outros tipos de embalagens, com quantidades variadas. Um resumo dos principais nomes comerciais, princípios ativos, concentrações, formas de apresentação e fabricante estão demonstrados no ANEXO 1. Outra informação que pode ajudar na identificação dos raticidas no momento do acidente, é o local de aquisição do composto. Pelo fato de serem os principais raticidas com venda regulamentada no Brasil, são encontrados amplamente nos mercados. Os carbamatos/organofosforados (conhecidos como “chumbinho”), outro raticida associado a intoxicações em nosso meio, têm sua comercialização proibida e, portanto, só podem ser adquiridos de forma clandestina, geralmente em embalagens ou pequenos frascos que não trazem informações sobre sua composição. São grânulos de cor preta ou grafite. Esse conjunto de informações, associados à presença de sintomatologia específica pode guiar a identificação dos compostos para conduta pertinente.

Estabelecer a quantidade envolvida nas ingestões por raticidas anticoagulantes é bastante difícil, principalmente devido à forma de apresentação do produto. Os relatos são imprecisos ou incompletos, principalmente quando o paciente não leva o pacote ao serviço médico. Nos casos acidentais, em 64,2% das vezes não houve o relato da dose ingerida. Os pais podem sub ou superestimar as doses ingeridas por negação ou ansiedade ⁹. Esses raticidas geralmente vêm com substâncias especiais na composição, tornando-os amargos, o que impede ingestões maiores por parte de crianças.

O emprego de medidas de descontaminação, como a lavagem gástrica (LG) e o carvão ativado (CA), foi mais frequente nas tentativas de suicídio, por essa circunstância geralmente estar associada à ingestão de maiores quantidades. O mais interessante, no entanto, foi observar que tanto a LG quanto o CA sofreram quedas significativas nas suas realizações, principalmente em 2009. Embora também tenha ocorrido nas tentativas de suicídio, a queda foi mais frequente nos eventos acidentais e para o uso de CA. Isso pode ser analisado em dois aspectos: o primeiro revela uma tendência global para a diminuição do uso de tais medidas para intoxicações em geral, restringindo seu uso para casos de ingestões de substâncias de alta toxicidade, em grande quantidade e quando o paciente chega ao serviço médico em pouco tempo, geralmente em até uma hora; o segundo demonstra a adesão do CIT/SC às novas

tendências para o tratamento de casos de ingestão de raticidas anticoagulantes, que têm limitado o uso da LG aos casos onde há suspeita de grande ingestão e até uma hora do ocorrido, sempre avaliando cada caso isoladamente. A dose tóxica não está estabelecida, porém alguns estudos afirmam que a ingestão de 1mg já possa levar a alterações da coagulação ⁴. Tomando como exemplo o Klerat®, cuja composição é brodifacoum 0,005% (marca comercial e princípio ativo mais frequentes no estudo, respectivamente), para que houvesse alterações da hemostasia, seria necessária a ingestão de pelo menos 20 gramas do produto. A forma mais comum do Klerat® é o sachê com 25 gramas, portanto, a ingestão de menos de um pacote geralmente não levará a efeitos importantes em adultos. A LG para os casos acidentais tem sido abolida e a maior parte dos dados da literatura afirma que ela não deve ser realizada em crianças, principalmente as menores de seis anos, e em adultos que relatem ingestão de pequenas doses ^{5 19 20}. O uso do CA também se tornou mais restrito ao longo dos anos, embora seu uso ainda seja frequente, principalmente nos casos de tentativa de suicídio. Para essa circunstância, o uso de mais de uma dose de carvão ativado ocorreu em mais da metade dos casos (64,1%), enquanto que nos casos acidentais a prescrição de uma única dose ocorreu em 71,7% dos registros. No ano de 2009, apenas 11,8% dos acidentes receberam CA e 7,3% a LG e isso tende a diminuir ainda mais à medida que os médicos adotem as condutas menos invasivas.

Apesar de os superwarfarins serem mais potentes e com meia-vida mais prolongada que a da varfarina ^{6 7}, os sintomas associados a sangramentos não foram frequentes. Poucos pacientes apresentaram sintomas (8,4%) e um número ainda menor apresentou sintomas hemorrágicos, totalizando cinco pacientes (6,0% dos casos sintomáticos e 0,5% do total). Os sintomas não-hemorrágicos foram os mais frequentes e se relacionaram principalmente a manifestações gastrintestinais. Cefaléia e tontura foram relatadas em 1,4 e 0,8% do total de casos, respectivamente, porém são sintomas inespecíficos e de difícil avaliação. Apesar da possibilidade de estarem associados a hemorragias do sistema nervoso central, em nenhum dos casos tais sintomas ocorreram devido a essa condição. Os cinco pacientes que apresentaram sintomas hemorrágicos tentaram suicídio. Do total de casos acidentais, apenas 3,9% apresentaram sintomas, todos não-hemorrágicos. Esses fatos confirmam a baixa toxicidade dos raticidas cumarínicos.

O tempo para o aparecimento das alterações dos exames de coagulação é difícil de definir, pois o início dessas alterações geralmente é assintomático. Da mesma forma,

a determinação do tempo necessário para que os parâmetros da coagulação atinjam valores que possam levar a sintomas hemorrágicos é complicada, visto que a maioria já procura a emergência com sintomas ⁹. Nesse estudo, um dos pacientes chegou após 21 horas da ingestão com os sintomas hemorrágicos e o outro, após 72 horas. Sabe-se que o tempo para aparecimento de sintomas hemorrágicos é de horas a dias, sendo reportados casos de até uma semana ou mais ^{10 20}. Em alguns relatos, evidência laboratorial de toxicidade esteve presente 8-48 horas após a ingestão ¹⁹.

O protocolo do CIT/SC preconiza a coleta TAP/RNI na admissão, 12, 24, 48 e 72 horas após a admissão. Apesar da orientação repassada aos profissionais que ligam para o Centro, a adesão a esse protocolo pode ser considerada baixa. De todos os casos em que pelo menos um exame laboratorial foi coletado, apenas 5% teve o protocolo feito de maneira completa, com os cinco exames solicitados. Ocorre é que muitos pacientes coletam exames iniciais (admissão e 12 horas) e são liberados. Os exames de admissão foram os mais solicitados e os de 72 horas foram pouco pedidos, o que contribuiu para o esquema incompleto dos exames. O fato de os pacientes permanecerem assintomáticos contribuiu para esse tipo de situação. A grande demanda dos hospitais brasileiros e a falta de leitos e recursos, associado à ausência de sintomas podem explicar a baixa adesão ao protocolo. É importante salientar que os bancos de dados sobre Toxicologia, Micromedex e ToxBase ^{16 18}, não orientam a coleta dos exames de 72 horas. De qualquer forma, mesmo considerando coletas até 48 horas, haveria baixa adesão aos protocolos.

O RNI tem seu valor calculado levando-se em consideração os diferentes reagentes e equipamentos utilizados pelo laboratório para o cálculo dos parâmetros da coagulação (TP e AP), tentando uniformizar seus resultados ²². Pode-se perceber, no entanto, que ele foi o parâmetro menos relatado nos registros e menos valorizado no fornecimento das informações.

O Clinical Toxicology ⁹, ao revisar mais de 20.000 casos de exposições não intencionais em crianças, percebeu que apenas catorze pacientes apresentaram TAP/RNI prolongados (RNI de até 2,6); desses, apenas um paciente apresentou RNI maior do que 2,0; não ocorrendo sintomas hemorrágicos em nenhum deles. Ele comenta também que não há como confirmar se os TAP/RNI prolongados ocorreram por resultados falso-positivos devido ao inadequado enchimento dos tubos de coleta de sangue ²². Amostras de sangue com enchimento menor que 90% para tubos pediátricos podem resultar em TAP/RNI falsamente elevados ²³. Para os casos acidentais do presente estudo, 27,2%

apresentaram pelo menos um parâmetro alterado (RNI, TP ou AP) em algum exame. Considerando apenas aqueles com menos de seis anos de idade, o valor é de 28% com pelo menos um parâmetro alterado em algum exame. Devido a essa discrepância com a literatura, aventou-se a possibilidade de inúmeros resultados falso-positivos, pelos seguintes motivos:

- alguns exames vieram com apenas um parâmetro alterado e os outros dentro da normalidade; podendo ser atribuído a erro no repasse dos dados ao CIT/SC ou erro laboratorial. Esse fato ocorreu em 37,2% dos casos acidentais e em 27,9% das tentativas de suicídio. Além disso, nem sempre os três parâmetros foram obtidos, dificultando a interpretação dos dados;

- ocasionalmente, o exame de admissão apresentava-se alterado e, ao repeti-lo antes da vitamina K, normalizava;

- mesmo com o relato de baixa ingestão, alguns exames apresentaram-se muito alterados.

- erro na coleta ou transporte do material, visto que muitos dos casos atendidos pelo CIT/SC são oriundos de cidades com poucos recursos e laboratórios deficientes ou ausentes. Assim, a coleta do material pode ter sido inadequada ou o transporte das amostras para laboratórios externos mal conduzido, prejudicando as análises.

Apesar dessa disparidade com a literatura, o importante é que não houve sintomas hemorrágicos nos casos acidentais. Não é possível confirmar a presença de tantos falso-positivos, já não foi solicitado repetição dos exames antes da introdução do antídoto na maior parte dos casos.

Para diminuir o número de resultados falso-positivos e a utilização desnecessária de vitamina K – visto que muitos médicos a administram com alterações mínimas de TAP/RNI – a repetição dos exames pode ser uma boa alternativa. Ainda não há consenso dos valores de RNI que necessitam intervenção terapêutica.

O uso da vitamina K como antídoto é preconizado apenas quando o paciente apresenta sintomas hemorrágicos e/ou exames de coagulação alterados, sendo os valores indicados para o início da vitamina K ainda controversos na literatura. A vitamina K foi prescrita em 15% dos casos, porém em quase 1/3 sua indicação não esteve de acordo com o preconizado pelo CIT/SC e os principais *guidelines* sobre o tema, tendo sido realizada de maneira profilática ou indevida. É possível perceber que há, entre os profissionais médicos, um desconhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica desses compostos. Seus efeitos não são imediatos, podendo-se aguardar a realização de

exames e seus resultados, para que a conduta correta seja tomada (realização ou não do antídoto). Outro fator que pode explicar o intenso uso profilático da medicação é que as embalagens do raticida contêm a informação de que a vitamina K é o antídoto para os efeitos do princípio ativo do produto e muitos médicos, pela inexperiência, a utilizam sem uma avaliação mais precisa. O uso profilático da vitamina K também dificulta a monitorização dos pacientes, pois aqueles que apresentariam alterações da coagulação não serão identificados, já que a vitamina K normalizará os exames. O uso da vitamina K foi realizado mesmo com alterações mínimas de RNI, o que contribuiu para o aumento de sua taxa de utilização. Ainda não há um consenso dos valores de RNI a partir dos quais o antídoto deve ser introduzido, variando, em pacientes assintomáticos, de 2,0 até 5,0 ^{15 16 18}. Sabe-se que a via de administração de vitamina K mais aceita é a oral (VO), utilizando-se a via endovenosa (EV) apenas em paciente com sangramentos ativos; a via intramuscular (IM) não é uma boa escolha ⁶. O CIT/SC compartilha dessa opinião e a repassa aos profissionais de saúde, porém pode-se perceber que apesar de a administração oral ter sido a mais frequentemente utilizada (43,3%), foi seguida pela via IM, com 36,7%. Esses valores podem ser explicados pelo fato do Brasil não apresentar a vitamina K em comprimidos. Aqui há ampolas de fitomenadiona, a vitamina K1, que pode ser feita EV, IM e oral. A forma de apresentação em ampolas pode induzir os médicos a utilizar a via IM ou EV, em detrimento da VO. Cabe ao CIT/SC ser mais efetivo na orientação informando que as ampolas podem ser quebradas e oferecidas por VO ao pacientes, pela indisponibilidade da medicação em comprimidos.

A internação hospitalar foi mais comum nos casos de tentativa de suicídio e tinha como objetivo principal a realização do protocolo de exames, uma vez que a maior parte dos pacientes é assintomática e não necessita de suporte clínico. Nas tentativas de suicídio, para pacientes com acompanhante confiável e que se comprometam a retornar, a internação hospitalar não é obrigatória. Nesses casos, os exames podem ser realizados diariamente com o retorno do paciente. Se houver dúvida quanto ao retorno, a internação deve ser instituída a fim de garantir a realização dos exames laboratoriais pertinentes. Nos casos acidentais envolvendo crianças, não há necessidade de internação, embora ela tenha sido realizada em 27,2% dos atendimentos, considerando todos os anos. Em 2009, porém, 8,2% dos pacientes ficaram mais de um dia no hospital e isso não resultou em modificação de morbidade, demonstrando que em crianças as internações não são necessárias. Os pacientes acidentais de outras faixas etárias, a

depender da quantidade ingerida, caso esteja indicado algum exame, podem fazê-los sem necessidade de internação.

O caso mais grave registrado no estudo foi de uma paciente, com história de ingestão crônica (ingeriu oito e dez pacotes em cinco a sete dias). As ingestões crônicas são as mais perigosas, visto que os efeitos do raticida são cumulativos e, geralmente, estão associadas a grandes quantidades, o que aumenta as chances de sangramento.

7 CONCLUSÕES

1. As ingestões de raticidas anticoagulantes apresentaram um aumento de 42% em 2006, mantendo frequências estáveis nos anos seguintes.
2. A circunstância acidental foi a mais frequente.
3. Os casos acidentais foram mais frequentes em crianças. As tentativas de suicídio só foram registradas em pacientes com idade superior a dez anos. As tentativas de suicídio foram mais frequentes no sexo feminino.
4. O composto mais registrado foi o brodifacoum e o nome comercial, o Klerat®.
5. As medidas de descontaminação foram mais utilizadas nos casos de tentativa de suicídio. Foi observado diminuição do seu uso através dos anos, para ambas as circunstâncias, principalmente em 2009.
6. Os sintomas gerais e gastrintestinais foram os mais frequentes (7,9%). Os sintomas hemorrágicos foram raros (0,5%) e todos ocorreram em tentativa de suicídio.
7. Os exames de coagulação (TAP/RNI) apresentaram pelo menos um parâmetro alterado em 27,2% dos casos acidentais e 34,9% das tentativas de suicídio. A solicitação de exames conforme o protocolo do CIT/SC foi pequena, com apenas 3% de adesão para todas as circunstâncias.
8. A vitamina K foi administrada em 15% dos pacientes, sendo 1/3 em desacordo com a literatura. A internação hospitalar foi mais comum nas tentativas de suicídio.
9. Não houve sequelas ou óbitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barotto AM, Franco V, Maes L. Raticidas Cumarínicos. *Monografia do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina* 2008.
2. Sharma P, Bentley P. Of rats and men: superwarfarin toxicity. *The Lancet* 2005;365:553-54.
3. Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2007;82:656-60.
4. Nelson AT, Hartzell JD, More K, Durning SJ. Ingestion of superwarfarin leading to coagulopathy: a case report and review of the literature. *MedGenMed* 2006;8:41.
5. Kanabar D, Volans G. Accidental superwarfarin poisoning in children - less treatment is better. *The Lancet* 2002;360:963.
6. Wu FY, Chang CS, Chung CY, Lin HY, Wang CC, Shen MC. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation. *Int J Hematol* 2009;90:170-73.
7. Kotsaftis P, Girtovitis F, Boutou A, Ntaios G, Makris PE. Haemarthrosis after superwarfarin poisoning. *Eur J Haematol* 2007;79:255-57.
8. Olmos V, López CM. Brodifacoum poisoning with toxicokinetic data. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:487-89.
9. Caravati M, Erdman AR, Scharman EJ, Wolf AD, Chyka PA, Cobaugh DJ, et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicology* 2007;45(1):1-22.
10. Bruno GR, Howland MA, McMeeking A, Hoffman RS. Long-acting anticoagulant overdose: Brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med* 2000;36:262-67.
11. Dolin EK, Baker DL, Buck SC. A 44-year-old woman with hematemesis and cutaneous hemorrhages as a result of superwarfarin poisoning. *J Am Osteopath Assoc* 2006;106:280-84.
12. Pavlu J, Harrington DJ, Voong K, Savidge GF, Jan-Mohamed R, Kaczmariski R. Superwarfarin poisoning. *The Lancet* 2005;365:628.
13. Toxic Exposure Surveillance (TESS). *American Association of Poison Control Centers* 2004.
14. Lima SPP, Campolina D, Filho AA. Raticidas. *Toxicologia Clínica* 2001:295-99.

15. Su M, Hoffman RS. Anticoagulants. *The Clinical Basis of Medical Toxicology* 2006:887-96.
16. Anticoagulants, long-acting management. *Thomson Micromedex* 2010. [acesso em 2010 Junho 12]. Disponível em:<www.thomsonhc.com>.
17. Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin poisoning. *Arch Int Med* 1998;158:1929-32.
18. Anticoagulant rodenticides - features and management. *ToxBase* 2009. [acesso em 2010 Julho 24]. Disponível em:<www.toxbase.org>.
19. Ingels M, Lai C, Tai W, Manning BH, Rangan C, Williams SR, et al. A prospective study of acute, unintentional, paediatric superwarfarin ingestions managed without decontamination. *Ann Emerg Med* 2002;40:73-78.
20. Mullins ME, Brands CL, Daya MR. Unintentional paediatric superwarfarin exposures: do we really need a prothrombin time? *Pediatrics* 2000;105:402-04.
21. Marcondes W, Mezzaroba L, Turini CA, Koike A, Jr AM, Shibayama EEM. Tentativas de suicídio por substâncias químicas na adolescência e juventude. *Adolesc. Latinoam* 2002;3(2).
22. Zehnder JL, Leung LLK, Landaw SA. Clinical use of coagulation tests. *UpToDate* 2008. [acesso em 2010 Agosto 21]. Disponível em:<www.uptodate.com>.
23. Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing using 2.5-mL (pediatric) tubes. *Chest* 2004;126:1262-66.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

ANEXOS

ANEXO 1 – Principais características das marcas mais frequentes no estudo.

Nome Comercial	Princípio Ativo	Apresentação	Fabricante
Klerat®	<i>Brodifacoum</i> 0,005%	Isca granulada (<i>pellets</i>) róseos (pacote com 25g) ou bloco parafinado (de 5 ou 20g)	Syngenta Proteção de Cultivos Ltda
Maderat®	Bromadiolone 0,005%	Granulados róseos (pacote com 25g) ou bloco parafinado	Indústria Química Dipil Ltda
Rodilon®	Difatialone 0,0025%	Blocos de 20g ou <i>pellets</i> parafinados em pacotes de 25g	Bayer CropScience
Racumin®	Cumatetralil 0,0375% (isca); Cumatetralil 0,75% (pó de contato)	Isca cinza-azulada (sachês com 50g); Pó de contato azulado (frasco com 1Kg)	Bayer CropScience
Mortein Rodasol®	Brodifacoum	Isclas granuladas em sachês com 15g.	Reckitt Benckiser (Brasil) Ltda
Kombate®	Bromadiolone 0,005%	Granulados em sachês de 25g	JCF Química do Brasil Ltda
Brumoline®	Bromadiolone 0,005%	Isca granulada em saco plástico de 25, 75 e 100g	Químicos São Vicente Ltda

Ri-do-Rato®	Brodifacoum 0,005%	Iscas granuladas em sachês de 25g, bloco parafinado de 5g	Rogama Indústria e Comércio Ltda
Ratol®	Brodifacoum	Granulado, pellets/escamas, pó de contato	Chemone Industrial Química do Nordeste
Nitrosin®	Bromadiolone	Granulado ou bloco parafinado	De Sangosse Agroquímica Ltda
Ratcid®	Bromadiolone	Isca granulada em sachês	Bio Carb Indústria Química Ltda
Straik Mata Ratos®	Brodifacoum 0,005%	Grânulos em sachês de 25g	Dexter Latina Indústria e Comércio de Produtos Químicos Ltda

FONTE: www.anvisa.gov.br